Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И. М. СЕЧЕНОВА

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник

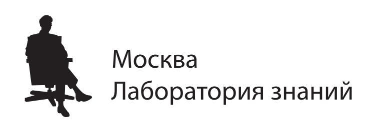
под редакцией
А. А. Свистунова
В. В. Тарасова

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник

под редакцией
А. А. Свистунова
В. В. Тарасова

Рекомендовано
Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки»
в качестве учебника для использования в образовательных
учреждениях, реализующих программы высшего образования
по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация»
по дисциплинам «Фармакология»,
«Фармацевтическое информирофание»



Москва
Лаборатория знаний

УДК 615.0 (075.32)
ББК 52.81я723
Ф24

Фармакология : учебник / под ред. А. А. Свистунова,
Ф24 В. В. Тарасова. — М. : Лаборатория знаний, 2017. —
768 с. : ил.

ISBN 978-5-00101-032-6

Учебник подготовлен преподавателями кафедры фармакологии Института фармации и трансляционной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова с учетом всех требований, предъявляемых Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования последнего поколения. В книге представлены основные фармакологические группы лекарственных препаратов, их классификация, химическая структура, фармакокинетика, фармакодинамика, показания и противопоказания к назначению, побочные эффекты.

Предназначен студентам медицинских вузов, провизорам, фармацевтам.

УДК 615.0 (075.32)
ББК 52.81я723

Учебное издание

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник

Ведущий редактор *Н. Ш. Бегмуродова*
Художник *В. Е. Шкерин*
Корректор *М. С. Петрова*
Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 13.01.17. Формат 70×100/16.
Усл. печ. л. 62,4. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

ISBN 978-5-00101-032-6

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник «Фармакология» для фармацевтических образовательных учреждений написан преподавателями кафедры фармакологии Института фармации и трансляционной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Фармакология — фундаментальная медико-биологическая дисциплина, использующая знания многих наук: медицины, биохимии, биофизики, биологии, генетики, математики и др. В настоящее время на основе этих знаний созданы новые фармакологические группы лекарственных препаратов, стремительно внедряются лекарственные средства, полученные методами биотехнологии и генной инженерии, совершенствуются лекарственные формы, что позволяет оптимизировать лечение заболеваний. Для студента-провизора фармакология является наукой, связывающей все фармацевтические дисциплины с практической и научной медициной.

При подготовке учебника авторы учитывали, что в системе высшего фармацевтического образования фармакология является одним из самых сложных предметов по объему и содержанию знаний, умений, навыков и компетенций, без освоения которых невозможна профессиональная деятельность провизора, поскольку провизор в настоящее время является консультантом по эффективному и безопасному применению лекарственных средств. В его компетенцию входит оценка возможности замены одного препарата другим, консультирование пациентов по рациональному приему безрецептурных лекарственных средств, предупреждению отрицательных реакций организма на лекарственные средства.

Во всем мире для лечения заболеваний применяются тысячи лекарственных средств в различных лекарственных формах. Имеется огромное количество учебной литературы, а также электронных и печатных источников информации: справочного, научного, рекламного и иного характера, в которых представленные сведения о лекарственных средствах могут носить слишком полный и подробный или наоборот — неполный, неактуальный, а зачастую и противоречивый характер. Все это создает серьезные трудности для студентов при изучении фармакологии.

Многолетний опыт преподавания фармакологии позволил авторам обобщить большой материал с учетом современных знаний о лекарственных средствах и написать учебник, который поможет студентам-провизорам освоить курс фармакологии и применить полученные знания в своей практической деятельности. Авторы учитывали, что провизор работает со всеми группами однокомпонентных и многокомпонентных лекарственных препаратов, и изложенный материал по фармакологии основан на знаниях, полученных при изучении химии, биохимии, физиологии, патологии.

При изложении любого раздела фармакологии возникает необходимость краткого рассмотрения главных причин и характерных признаков

болезни, основных элементов патогенеза. Эти сведения необходимы для понимания механизмов действия лекарственных средств и их рационального применения с лечебной и профилактической целями.

В учебнике представлены основные фармакологические группы лекарственных препаратов, их классификация, химическая структура, фармакокинетика, фармакодинамика, показания и противопоказания к назначению, побочные эффекты.

При завершении изучения курса фармакологии студент должен знать:

1. Фармакологическую классификацию лекарственных средств.
2. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных средств.
3. Механизмы действия лекарственных средств.
4. Показания и противопоказания к применению, нежелательные побочные эффекты лекарственных средств.
5. Международные непатентованные наименования и патентованные торговые названия лекарственных средств, аргументировать возможность замены отсутствующего препарата другими с аналогичной фармакологической активностью.

На основе полученных знаний по фармакологии провизор в своей профессиональной деятельности должен оказывать информационно-консультационную помощь по рациональному и безопасному применению всех групп лекарственных препаратов рецептурного и безрецептурного отпуска.

Авторский коллектив

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Свистунов Андрей Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н.

Тарасов Вадим Владимирович — директор Института фармации и трансляционной медицины, заведующий кафедрой фармакологии, к. ф. н.

Чубарев Владимир Николаевич — профессор, к. б. н.

Максимов Максим Леонидович — профессор, д. м. н.

Зацепилова Тамара Анатольевна — доцент, к. б. н.

Преферанская Нина Германовна — доцент, к. ф. н.

Сологова Сусанна Сергеевна — доцент, к. б. н.

Козин Сергей Валерьевич — доцент, к. б. н.

Мусина Нурия Загитовна — доцент, к. ф. н.

Савченко Алла Юрьевна — доцент, к. м. н.

Гусейнов Магомед Джамалудинович — ст. преподаватель

Степанова Ольга Ивановна — ст. преподаватель, к. ф. н.

Ермолаева Анна Саввична — ассистент, к. м. н.

Кудряшов Никита Викторович — к. б. н.

Григоревских Екатерина Михайловна — ассистент

Илларионов Александр Анатольевич — ассистент

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
$ГАМК_А$ — рецептор γ-аминомасляной кислоты А типа
ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
ГК — гипертонический криз
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДОФА — диоксифенилаланин
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИНСД — индивидуальная насыщающая суточная доза
ИПСД — индивидуальная поддерживающая суточная доза
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
ЛВ — лекарственные вещества
ЛП — липопротеины
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛС — лекарственные средства
МАО — моноаминоксидаза
МНН — международное непатентованное наименование
НАД — никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПГ — простагландин
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СИОЗС — селективные (избирательные) ингибиторы обратного (нейронального) захвата серотонина

ТАП — тканевой активатор плазминогена
ТГ — триглицериды
ТИ — терапевтический индекс
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ФНО — фактор некроза опухоли
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХС — холестерин
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа

AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
ATC — Anatomical Therapeutic Chemical classification (анатомо-терапевтическо-химическая классификация)
CAS — Chemical Abstracts Service
ED_{50} — доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% животных
GAT-1 — синаптический переносчик γ-аминомасляной кислоты 1-го типа
LD_{50} — доза, вызывающая гибель 50% животных
NMDA — ионотропный глутаматный рецептор, связывающий N-метил-D-аспартат
SV2A — синаптический везикулярный гликопротеин 2A
β-АБ — β-адреноблокатор

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *pharmacon* — лекарство, яд; и *logos* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом. В настоящее время фармакология становится комплексной наукой о регуляции функций организма с помощью лекарственных средств, наукой о целенаправленном изыскании новых лекарственных средств и их рациональном применении.

Фармакология изучает сначала на экспериментальных животных, а затем на человеке взаимодействие веществ любого происхождения с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целостного организма. Таким образом, фармакология является одной из фундаментальных медицинских и биологических наук.

Фармакология, изучая механизмы действия лекарственных веществ, формулирует для химиков и технологов гипотезы и теории для целенаправленного изыскания новых лекарственных средств, дает врачам широкий теоретический фундамент для их рационального применения. Фармакология находится на стыке многих наук — химии, биофизики, фармации, медицины, биологии — и является их составной частью.

Задачами фармакологии являются создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств и изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

В фармакологии как в медико-биологической науке принято выделять три основные части: теоретическую, экспериментальную и клиническую. Теоретическая и экспериментальная части фармакологической науки составляют фундаментальную фармакологию. Экспериментальная фармакология является связующим звеном между теоретической и клинической фармакологией. Фармакология является фундаментом для клинической фармакологии и фармакотерапии.

Клиническая фармакология изучает особенности действия новых и традиционных лекарственных средств на больных людях с использованием всего арсенала врачебных методов исследования. Она уточняет схемы применения лекарственных средств, их дозирование и другие обстоятельства, обеспечивающие максимальную лечебную эффективность препарата при минимуме отрицательного влияния его на человека. Эта весьма важная ветвь фармакологии разрабатывается лечащими врачами в клиниках медицинских институтов или специальных научно-исследовательских лечебных институтах.

Фармакотерапия — наука о лечении болезней с помощью лекарственных средств. Она совершенствуется лечащими врачами совместно с прови-

зорами на основе данных экспериментальной и клинической фармакологии и фармации. Одним из ее основных принципов является индивидуальный выбор лекарственных препаратов, их доз и схем применения.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Изыскание и создание новых лекарственных препаратов осуществляется совместными усилиями многих наук, при этом основная роль принадлежит фармакологическим, химическим, фармацевтическим и медицинским наукам.

Основным источником получения лекарств с древних времен был растительный, животный и минеральный мир. С XIX века к ним добавился новый источник — химический синтез. В 40-х годах XX века была разработана технология получения антибиотиков из почвенных микроорганизмов — грибов. В 80–90-х годах XX века появились методы получения лекарственных средств с помощью генной инженерии.

Современные технологические методы позволяют получать лекарственные вещества из различных источников:

1. Минеральных соединений (магния сульфат, натрия сульфат).
2. Тканей и органов животных (тиреоидин, тималин, ферментные препараты, регулирующие пищеварение).
3. Растений (глауцин, сенозиды А и В, папаверин, морфин, паклитаксен).
4. Микроорганизмов (антибиотики, энтерол, линекс). Большое значение имеет технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (инсулины).
5. С помощью химического синтеза (сульфаниламиды, диазепам, хлоропирамин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота). Большинство современных лекарственных средств являются продуктами химического синтеза.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами — GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufactured Practice, надлежащая практика производства лекарственных средств) и GCP (Good Clinical Practice, надлежащая практика проведения клинических испытаний лекарственных средств).

Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования — IND (Investigation New Drug).

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями ученых многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам.

Первый этап направлен на поиск перспективных соединений, обладающих лечебным действием. Он включает в себя:

1. *Эмпирическое изучение* (от греч. *empeiria* — опыт) того или иного вида фармакологической активности различных веществ, полученных в результате химического синтеза. В основе этого изучения лежит метод «проб и ошибок», при котором фармаколог берет существующие вещества и определяет с помощью набора фармакологических методик исследования их принадлежность к той или иной фармакологической группе. Такой путь отбора фармакологических веществ получил название скрининга.

2. *Модификацию* структур существующих лекарственных препаратов. Этот путь поиска новых лекарственных препаратов является теперь весьма распространенным. Химики-синтетики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например, метил — этилом, пропилом и другими алкилами с более высокой молекулярной массой, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например галогены, или производят иные модификации имеющейся лекарственной структуры. Этот путь позволяет целенаправленно изменять свойства лекарственного препарата: увеличивать активность, делать его действие более избирательным, а также уменьшать нежелательные стороны его действия и токсичность. Например, введение в структуру хинолона атома фтора позволило создать группу новых противомикробных средств — фторхинолонов.

3. *Целенаправленный синтез* лекарственных веществ означает поиск вещества с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия на данный орган или ткань, например на головной мозг, сердце или какой-либо другой орган, в нужном для исследователя аспекте. Так, модификация молекулы гистамина привела к созданию селективных антагонистов гистаминовых рецепторов желудка. Появилось противоязвенное средство циметидин — первый блокатор H_2-гистаминовых рецепторов.

Второй этап — доклиническое изучение активности отобранных для дальнейшего исследования веществ. Оно проводится на животных и делится на фармакологическое и токсикологическое. Цель фармакологических исследований — изучение механизма действия, основных фармакологических эффектов, терапевтической активности вещества. Цель токсикологических исследований — определение острой и хронической токсичности; изучение влияния на репродуктивную функцию, исследование на эмбриотоксичность и тератогенность, канцерогенность, мутагенность. В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} — доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} — доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Третий этап — клинические испытания лекарственного вещества. Проводится оценка терапевтической или профилактической эффективно-

сти, переносимости, установление доз и схем применения препарата, а также сравнительных характеристик с другими лекарственными средствами.

Клинические испытания проводятся в четыре фазы.

I фаза клинического испытания проводится с участием небольшого числа здоровых добровольцев (от 4 до 24 человек). Каждое исследование проводится в одном центре, длится от нескольких дней до нескольких недель.

Обычно к I фазе относятся фармакодинамические и фармакокинетические исследования. В ходе испытаний I фазы исследуют:

- фармакодинамику и фармакокинетику одной дозы и множественных доз при разных путях введения;
- биодоступность;
- метаболизм активной субстанции;
- влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
- взаимодействие активной субстанции с другими лекарственными средствами.

В ходе I фазы получают предварительные данные о безопасности препарата и дают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

II фаза клинического испытания предназначена для оценки эффективности воздействия активной субстанции (лекарственного средства) у больных с профильным заболеванием, а также для выявления отрицательных побочных явлений, связанных с применением препарата.

III фаза клинического испытания представляет собой многоцентровые расширенные исследования. Они проводятся после получения предварительных результатов, указывающих на эффективность лекарственного средства, и их главная задача — получить дополнительные сведения по эффективности и безопасности различных лекарственных форм препарата, которые необходимы для оценки общего соотношения пользы и риска данного лекарственного средства, а также для получения дополнительных сведений для составления медицинской маркировки. Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о регистрации лекарственного средства и возможности его медицинского использования.

IV фаза клинического исследования проводится после начала продажи препарата с целью получения более подробной информации о безопасности и эффективности его различных форм и доз при длительном применении у различных групп пациентов. Таким образом удается более полно оценить стратегию применения препарата. В исследованиях принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Такое многофазное клиническое исследование необходимо для постепенного расширения объема исследований, что позволяет уменьшить риск возможного отрицательного действия и более точно определить показания и противопоказания к применению нового лекарственного средства.

Регистрация лекарственного препарата. Полученные в ходе исследований данные оформляются в виде соответствующих документов, которые направляются в государственные организации, регистрирующие данный препарат и дающие разрешение на его медицинское применение.

Постмаркетинговые исследования. Регистрация препарата не означает, что исследования его фармакологических свойств прекращены. Напротив, существует *V фаза клинического исследования*, которая получила название «постмаркетинговое исследование», то есть исследование лекарственного средства после выхода его на фармацевтический рынок. V фаза исследования прежде всего направлена на оценку сравнительной эффективности и безопасности препарата.

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Возникновение фармакологии как научной дисциплины связано с длительным наблюдением за действием веществ растительного и минерального происхождения на организм человека. Первые сведения о лечебном действии природных веществ относятся к глубокой древности. Так, в Древней Месопотамии и Древнем Египте уже знали о лечебном действии коры гранатника, дуба, хины, касторового масла, мака, белены.

В Древней Руси лечение болезней и приготовление лекарств находилось в руках знахарей, которые обобщали народный опыт лечения болезней с помощью лекарственных растений и минеральных веществ. В Средние века на Руси уже были известны труды великих врачей Гиппократа, Галена, Авиценны.

В XII веке дочь киевского князя Ярослава Мудрого Евпраксия написала трактат о мазях. В 1534 г. был широко известен травник «Благопрохладный вертоград» (от древнеславянского *вертоград* — сад). В этот период существовали зелейные лавки, в которых продавались лекарственные травы.

В 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская Палата (административный орган, управлявший медициной и фармацией), успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины, фармации и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В Москве было открыто 8 аптек. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами, аптеками. В 1725 г. при Петербургской Академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

Огромное влияние на развитие медицины и фармакологии оказали труды великого русского ученого М.В. Ломоносова (1711–1765) по атомно-кинетической концепции в химии, об изменяемости веществ и всеобщей связи явлений в природе.

Первым русским профессором-фармакологом, преподававшим в Московской госпитальной школе, был К.И. Щепин (1728–1770), который защитил диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

В 1764 г. при Московском университете был открыт медицинский факультет, на котором началось преподавание «врачебного веществословия» — комплексного предмета, включающего фармацию, рецептуру, фармакологию, токсикологию, фармакотерапию, учение о минеральных водах. Открытие Петербургской медико-хирургической академии (1799) и медицинских факультетов Харьковского (1804) и Казанского (1814) университетов также способствовало развитию фармакологии и фармации.

В 1778 г. в России впервые издается Государственная Фармакопея на латинском языке, а в 1866 г. вышло ее первое издание на русском языке.

В начале XIX века были выпущены отечественные учебники по фармакологии, первый из которых «Врачебное веществословие или описание целительных растений» написал профессор фармакологии, акушерства и гинекологии Н.М. Максимович-Амбодик (1744–1812).

В этот период начал научную деятельность основоположник отечественной фармации и фармакологии академик А.П. Нелюбин (1785–1858), который определял фармакологию как систему точных знаний, основанную на изучении химических и физических свойств лекарственных средств, методов синтеза, приготовления лекарственных форм и действия лекарств в зависимости от состояния организма.

В 1835 г. профессор А.А. Иовский (1796–1857) выпустил в свет учебник «Начертания общей фармакологии».

В медицинских учебных заведениях Петербурга, Москвы, Казани, Юрьева физиологи и фармакологи начали проводить экспериментальные исследования лекарств на животных. Е.В. Пеликан (1824–1884) изучал действие кураре и строфанта; А.М. Филомафитский (1807–1849) исследовал действие эфира и хлороформа. Великий русский хирург Н.И. Пирогов (1810–1881) проводил эксперименты на собаках по наркотическому действию эфира, а затем ввел в хирургическую практику эфирный наркоз; профессор Казанского университета И.М. Догель (1830–1916) изучал влияние лекарственных веществ на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, в середине XIX века исследования в области фармакологии велись в двух направлениях. Первое направление устанавливало действие лекарств на организм в зависимости от их химического состава и способа изготовления. Второе направление определяло характер и механизм действия лекарственных средств на органы, физиологические системы и целый организм. Оба эти направления дополняли друг друга и были научным фундаментом клинической фармакологии и фармакотерапии.

Развитию экспериментальной фармакологии также способствовали успехи химии. Были разработаны методы выделения индивидуальных чистых веществ из лекарственных растений. К середине XIX века были выделены алкалоиды: морфин (1806), эметин (1817), кофеин (1819), хинин (1820), атропин (1833). Эти соединения оказывали на организм такое же действие, как и целые растения, в связи с чем сформировалось представ-

ление о действующих веществах, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Это, в свою очередь, позволило фармакологам изучить механизмы действия чистых веществ. Также были определены структурные формулы кофеина, атропина, кокаина, эфедрина и др.

Вторая половина XIX века в России характеризуется дальнейшими разносторонними глубокими экспериментальными работами в области фармакологии.

Основатель русской физиологии И.М. Сеченов (1829–1905) в 1860 г. защитил диссертацию на тему «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения». В дальнейших своих работах он исследовал действие различных веществ на нервную и мышечную системы.

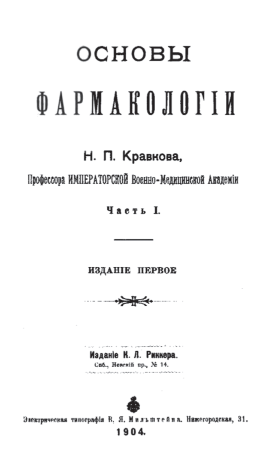
Великий русский физиолог И.П. Павлов (1849–1936) начал свою научную деятельность с изучения действия на организм сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. Он с 1890 по 1895 г. возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Петербурга. Под его руководством было изучено влияние бромидов и кофеина на ЦНС, а также горечей и других веществ на систему пищеварения.

И.И. Мечников (1845–1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии явилось основой для изыскания лекарственных веществ и изучения их действия на иммунную систему.

Д.Л. Романовский (1861–1921) в 1891 г. установил, что лечебный эффект хинина при малярии обусловлен его избирательным токсическим действием на возбудителя — малярийного плазмодия. Впоследствии это стало фундаментом становления и развития химиотерапии.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н.П. Кравкова (1865–1924).

Н.П. Кравков (1865–1924)
Основоположник отечественной фармакологии



ОСНОВЫ

ФАРМАКОЛОГІИ

Н. П. Кравкова,

Профессора ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи

Часть I.

ИЗДАНІЕ ПЕРВОЕ

Изданіе К. Л. Риккера.
Спб., Невскій пр., № 14.

Электрическая типографія В. Я. Мильштейна. Нижегородская, 31.
1904.

Первое издание руководства Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» (1904)

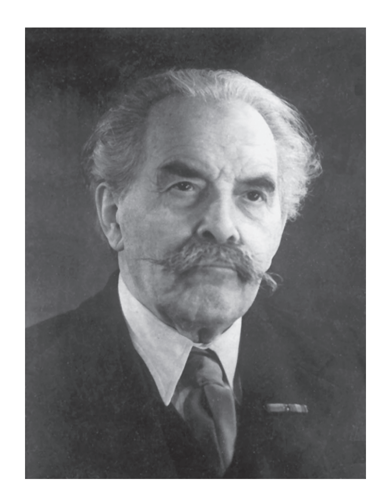
Н.П. Кравков окончил естественное отделение Петербургского университета (1888) и Военно-медицинскую академию (1892), где начинал научную работу в лаборатории И.М. Сеченова. В 1899 г. он был избран заведующим кафедрой фармакологии и руководил ею в течение 25 лет.

Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии (зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию температурных факторов на их действие). Н.П. Кравков продолжил экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ на изолированные органы в норме и при экспериментально вызванных патологических состояниях (атеросклерозе, воспалении). Он первым начал проводить эксперименты на изолированных органах людей, умерших от различных заболеваний.

Большое внимание в научных трудах Н.П. Кравков уделял вопросу зависимости фармакологического действия веществ от их химического строения. Под его руководством изучалось действие наркозных и снотворных средств различных химических групп. Итогом этих работ стало внедрение в медицинскую практику препарата для наркоза — гедонала (группа уретана) и его комбинации с хлороформом. В дальнейшем эти работы послужили основой для создания теории вводного и комбинированного наркоза.

Н.П. Кравков был прекрасным педагогом. Его перу принадлежит руководство «Основы фармакологии» в двух томах, которое переиздавалось 14 раз. Н.П. Кравков стал родоначальником целой школы фармакологов.

В 1936 г. был открыт Московский фармацевтический институт (в настоящее время Институт фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и создана кафедра фармакологии. Ее основателем был доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР В.В. Николаев (1871–1950), с отличием окончивший медицинский факультет Казанского университета в 1895 г. В 1902–1908 гг. он проходил стажировку в фармакологических и химических лабораториях Германии, Австрии, Швейцарии, Франции. Создавая программу по фармакологии для студентов-провизоров, он включил в нее разделы по фармакогнозии, фармацевтической химии, технологии лекарственных форм. В.В. Николаев изучал методы получения алкалоидов и гликозидов из растительного сырья. Выделенные и исследованные им гликозиды из желтушника и морского лука долгое время применялись для лечения сердечной недостаточности. Он также исследовал седативные свойства синюхи, кардиотоническое действие желтушника, фармакологические эффекты хлороформа, атропина, мускарина, никотина, бромидов. В.В. Николаев принимал участие в составлении Государственных фармакопей 1925 и 1946 гг. Он был организа-

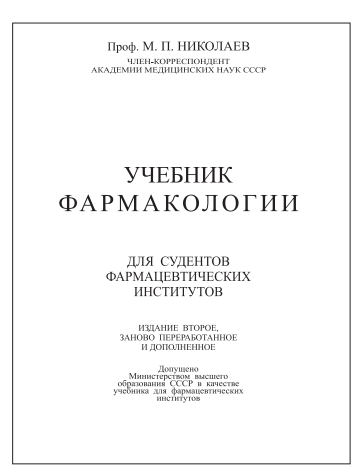


В.В. Николаев (1871–1950)

тором и первым председателем Московского научного фармацевтического общества. В 1946 г. профессор В.В. Николаев был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

С 1940 по 1946 г. кафедрой заведовал доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН М.П. Николаев (1893–1949), выпускник Военно-медицинской академии в Петербурге (1914) — ученик основоположника отечественной фармакологии Н.П. Кравкова. Он разработал новое направление — патологическую фармакологию, включающую в себя изучение действия лекарственных веществ на животных при экспериментально вызванных патологических состояниях (миокардите, атеросклерозе, гипертонии). М.П. Николаев разрабатывал методы биологической стандартизации препаратов растительного (гитален, адонилен, периплоцин) и животного (инсулин, питуитрин, фолликулин) происхождения.

М.П. Николаев (1893–1949)



Проф. М. П. НИКОЛАЕВ
ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

УЧЕБНИК
ФАРМАКОЛОГИИ

ДЛЯ СУДЕНТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ИНСТИТУТОВ

ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ,
ЗАНОВО ПЕРЕРАБОТАННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ

Допущено
Министерством высшего
образования СССР в качестве
учебника для фармацевтических
институтов

Первый учебник фармакологии для фармацевтических вузов (1948)

Профессор М.П. Николаев обладал совершенными знаниями в области терапии, фармакологии, фармации и продолжил работы по оценке фармакологической активности лекарственных препаратов на животных с экспериментально вызванным атеросклерозом, гиповитаминозами, тиреотоксикозом, интоксикациями и другой патологией. Эти научные исследования способствовали сближению экспериментальной и клинической фармакологии и стали основой клинической фармакотерапии.

М.П. Николаев написал первый учебник фармакологии для фармацевтических вузов, изданный в 1948 г.

Учеником В.В. Николаева и М.П. Николаева был доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР А.Н. Кудрин (1918–1999). Он заведовал кафедрой фармакологии с 1961 по 1998 г. Под его руководством было разработано химико-фармацевтическое направление в фармакологии, основой которого является теория целенаправленного изыскания и создания новых лекарственных средств в зависимости от их химической структуры, отбор наиболее активных соединений и пер-

воначальное изучение характера и механизма их действия. А.Н. Кудрин создал систему подготовки специалиста-провизора как консультанта врача и больного в области лекарствоведения.

А.Н. Кудрин (1918–1999)

А. Н. Кудрин

ФАРМАКОЛОГИЯ
С ОСНОВАМИ
ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Допущено Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР в качестве учебника для студентов фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов

Москва - «Медицина» - 1977

Учебник А.Н. Кудрина по фармакологии для фармацевтических вузов (1977)

Для понимания механизмов действия лекарственных веществ и их рационального применения с лечебной и профилактической целями провизору необходимы знания о причинах заболевания, его патогенезе и основных симптомах. В связи с этим А.Н. Кудрин написал оригинальный учебник для фармацевтических факультетов «Фармакология с основами патофизиологии» (1977) и учебник «Фармакология» (1991).

В последнее время основы клеточной и молекулярной фармакологии разрабатывают не только фармакологи, но и ученые самых разных отраслей науки: физиологи, биологи, математики, генетики. На сегодняшний день создание новых лекарственных веществ осуществляется при их тесном творческом сотрудничестве. В Российской Федерации развиваются крупные фармацевтические производства, способные обеспечить население большинством лекарственных средств.

НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может иметь три основных наименования:

1. ***Химическое наименование***, отражающее состав и структуру лекарственного вещества. Химические наименования редко употребляются в практическом здравоохранении, но часто приводятся в аннотациях к лекарственным препаратам и содержатся в специальных справочных изданиях, например: 2-диметиламиноэтилового эфира *пара*-бутил-аминобензойной кислоты гидрохлорид (дикаин), 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид (ацетазоламид).

2. ***Международное непатентованное наименование*** (МНН, International Nonproprietary Name, INN). Это наименование лекарственного вещества рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и принято для использования во всем мире в учебной и научной литературе для удобства идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе. Например: эналаприл, пропранолол, диазепам.

3. ***Торговое наименование***. Оно присваивается лекарственному средству фармацевтической фирмой, производящей данный лекарственный препарат, и часто является ее коммерческой собственностью. Например: торговое название дротаверина гидрохлорида — Но-шпа, диазепама — Седуксен.

Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами*, или *дженерическими препаратами*. Препараты-дженерики обычно дешевле оригинальных препаратов, так как затраты на их разработку и клинические испытания не включены в цену.

Одно и то же лекарственное вещество может выпускаться разными фармацевтическими фирмами в одинаковых лекарственных формах и дозах, но иметь разные торговые наименования. Это *препараты-синонимы*. Поэтому провизор может предложить пациенту заменить один препарат другим препаратом-синонимом.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. ***Химическая классификация***. В ее основе лежит химическая структура лекарственных веществ. Например, производные фенантренизохинолина: морфин, кодеин; производные фенотиазина: хлорпромазин, этмозин; производные фенилалкиламина: пропранолол, верапамил, адреналин. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты. Например, производные имидазола: клонидин оказывает гипотензивный, а метронидазол — противомикробный и противопротозойный эффекты.

2. ***Фармакологическая классификация***. Она является сложной, смешанной, многоступенчатой.

Согласно этой классификации лекарственные средства делятся на разряды (блоки), соответствующие системам организма, на которые действуют лекарственные средства. Например, лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, пищеварительную систему и т. д. Эти разряды (блоки) подразделяются на классы. Класс часто определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд (блок) «Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему» подразделяется на классы: «Кардиотонические», «Антиаритмические», «Гипотензивные». Классы делятся на группы. Например, класс «Гипотензивные сред-

ства» делится на группы: нейротропные средства, миотропные средства, средства, снижающие активность системы ренин–ангиотензина. Группы делятся на подгруппы. Например, группа средств, снижающих активность системы ренин–ангиотензина, делится на подгруппы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

3. ***Фармакотерапевтическая классификация.*** В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения гипертонической болезни», «Средства для лечения остеопороза». В фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут входить препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам. Фармакотерапевтической классификацией широко пользуются врачи.

4. ***Анатомо-терапевтическо-химическая классификация*** (Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC)). Основной принцип построения ATC заключается в систематизации лекарственных средств по следующим признакам: анатомической области, в которой локализовано действие лекарственного средства; терапевтическому действию лекарственного средства; химической структуре лекарственного вещества. Каждый препарат в этой классификации имеет код ATC. Например, код ATC каптоприла — C09AA01.

5. ***Классификация CAS*** (Chemical Abstracts Service). Представляет собой идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен код. Например, код CAS эпинефрина — 51-43-4, прегабалина — 148553-50-8.

6. ***Классификация по алфавиту.*** В основу этой классификации положен принцип размещения наименований лекарственных средств в алфавитном порядке (на русском или латинском языках). Например, в справочнике «Видаль» лекарственные средства представлены в алфавитном порядке.

РАЗДЕЛ I

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЛАВА 1

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение ЛВ.

1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ

От того, каким путем ЛВ вводятся в организм, зависит скорость и степень их всасывания, скорость наступления, величина и продолжительность эффекта.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ЛВ могут быть введены в организм различными путями. Путь введения определяет скорость наступления фармакологического эффекта, его величину и продолжительность (табл. 1.1). В некоторых случаях путь введения определяет характер фармакологического эффекта.

Пути введения разделяют на:

— *энтеральные* (через желудочно-кишечный тракт) (рис. 1.1);
— *парентеральные* (минуя желудочно-кишечный тракт) (рис. 1.2).

1.1.1. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *entos* — внутри и *enteron* — кишка) путям введения относятся:

1. Под язык (сублингвальный, *sub linguam*), на язык, за щеку.
2. Через рот (пероральный, *per os*).
3. Через прямую кишку (ректальный, *per rectum*).

Сублингвальный путь. Введение лекарственных средств осуществляется под язык (сублингвально), а также на язык (лингвально) и за щеку (трансбуккально). Пациент просто рассасывает таблетку во рту. Вследствие богатого кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, всасывание ЛВ происходит довольно быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким путем, не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористоводородной кислоты. После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень. При таком пути введения действие ЛВ развивается очень быстро (иногда через 1–2 мин), что позволяет использовать его при неотложных состояниях. Таким путем вводят препараты нитроглицерина, некоторых стероидных гормонов.

Однако из-за ограниченной поверхности всасывания эффективно использовать этот путь введения можно только для веществ с высокой способностью к быстрому и полному проникновению через клеточные мембраны.

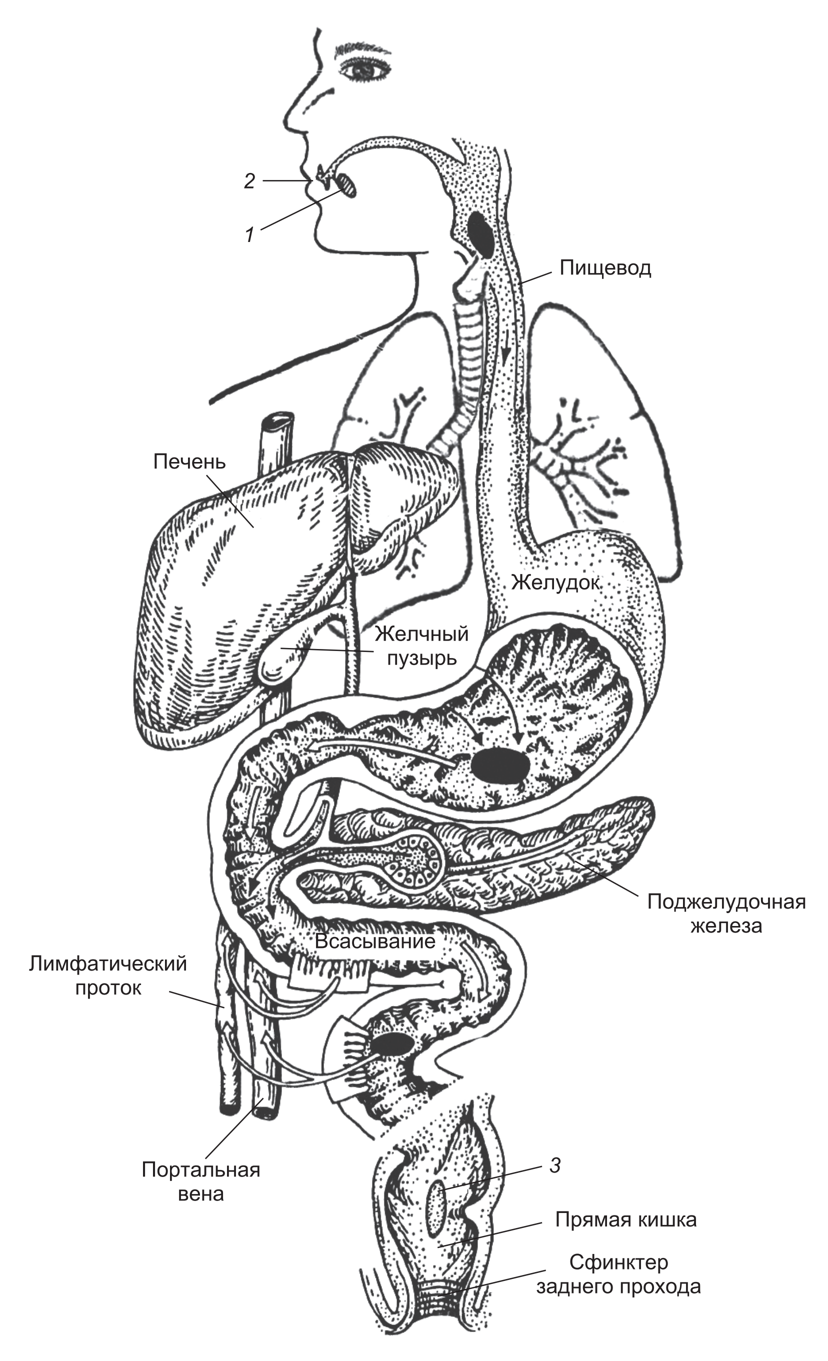


Рис. 1.1. Энтеральные пути введения:
1 — под язык; *2* — через рот; *3* — через прямую кишку

Таблица 1.1

Сравнительная характеристика некоторых энтеральных и парентеральных путей введения лекарственных средств

Показатель	**Пути введения**			
	Внутривенный	**Внутримышечный**	**Пероральный**	**Сублингвальный**
Время наступления фармакологического эффекта при введении равных доз	В течение первой минуты	Для большинства лекарственных средств, вводимых в растворе, через 10–15 мин	Для большинства лекарственных средств, вводимых в твердых лекарственных формах, через 20–30 мин	В течение нескольких минут
Сравнительная величина фармакологического эффекта при введении равных доз	Максимальная	Меньше, чем при в/в введении	Меньше, чем при в/в, в/м и сублингвальном введении	Меньше, чем при в/в введении
Сравнительная длительность фармакологического эффекта при введении равных доз	Меньше, чем при в/м и пероральном введении	Меньше, чем при пероральном введении	Максимальная	Меньше, чем при пероральном и в/м введении
«Эффект первого прохождения»	—	—	+	—
Стерильность лекарственной формы	Обязательна	Обязательна	Необязательна	Необязательна
Растворимость ЛВ, лекарственной формы	Вводят водные (иногда спиртовые) растворы	Можно вводить водные, масляные растворы, суспензии	Можно вводить твердые и жидкие лекарственные формы	Можно вводить твердые и жидкие лекарственные формы
Влияние процессов пищеварения	—	—	ЛВ подвергаются действию хлористоводородной кислоты и пищеварительных ферментов	—

Пероральный путь. Введение лекарственных средств через рот (перорально) также является простым и удобным для больного. Этот путь не требует стерильности лекарственной формы и специально обученного персонала. Всасывание некоторых ЛВ может начинаться уже в желудке (например, веществ, имеющих кислый характер, — барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты и др.), но большинство ЛВ всасывается в кровь в тонком кишечнике, где имеется большая всасывающая поверхность и интенсивное кровоснабжение.

Введение лекарственных средств через рот имеет ряд ограничений. Принятое внутрь ЛВ подвергается воздействию пищеварительных соков и ферментов, которые могут его разрушить. Примерами этого могут быть разложение бензилпенициллина и эритромицина хлористоводородной кислотой желудочного сока, расщепление инсулина и других препаратов полипептидной структуры протеолитическими ферментами. Поэтому препараты белковой структуры перорально не назначают. Чтобы избежать разрушающего действия хлористоводородной кислоты, лекарственные формы для перорального применения (таблетки, капсулы) покрывают специальными кислоторезистентными оболочками. Они проходят через желудок и растворяются только в тонком кишечнике (кишечнорастворимые формы).

Составные компоненты пищи могут нарушать всасывание ЛВ. Так, кальций, содержащийся в молочных продуктах, образует с антибиотиками группы тетрациклина трудно всасывающиеся комплексы. Танин, содержащийся в чае, образует с препаратами железа нерастворимые таннаты. Некоторые ЛВ, например антибиотики (стрептомицин, неомицин, полимиксины), гликозиды строфанта, ландыша и другие, плохо всасываются в ЖКТ, поэтому нерационально назначать их внутрь с целью резорбтивного действия.

Важно иметь в виду, что после всасывания из тонкого кишечника ЛВ попадают сначала в печень, где частично инактивируются и выделяются с желчью, и только потом попадают в системный кровоток — «эффект первого прохождения» (first pass effect). Соответственно, дозы ЛВ, вводимых перорально, для достижения определенного эффекта обычно больше, чем при парентеральном введении. По этой же причине пероральный путь введения не является рациональным в неотложной терапии.

Всасывание многих ЛВ из ЖКТ варьирует у разных лиц и даже у одного и того же больного. Поэтому при пероральном приеме могут наблюдаться колебания эффективности препаратов, назначаемых в одинаковых условиях. При заболеваниях ЖКТ всасывание ЛВ нарушается.

Использование перорального пути введения иногда просто недоступно у некоторых больных (при нарушении акта глотания, упорной рвоте, в бессознательном состоянии, в раннем детском возрасте, при отказе больного принимать лекарства и т. д.). В этих случаях введение лекарственных средств и/или питательных растворов осуществляется по тонкому желудочному зонду через носовые ходы или через рот в желудок и/или в двенадцатиперстную кишку.

Ректальный путь. Введение лекарственных средств в прямую кишку (ректально) используется в тех случаях, когда недоступен пероральный путь или ЛВ обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника. Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрической практике.

Из прямой кишки ЛВ быстро всасываются и поступают в общий кровоток, частично минуя печень. Ректально ЛВ назначаются в форме суппозиториев или лекарственных клизм объемом 50 мл. При введении таким путем веществ, раздражающих слизистую оболочку прямой кишки, их предварительно смешивают со слизями и подогревают до температуры тела. Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных ЛВ белковой, жировой и полисахаридной структуры, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются.

1.1.2. Парентеральные пути введения

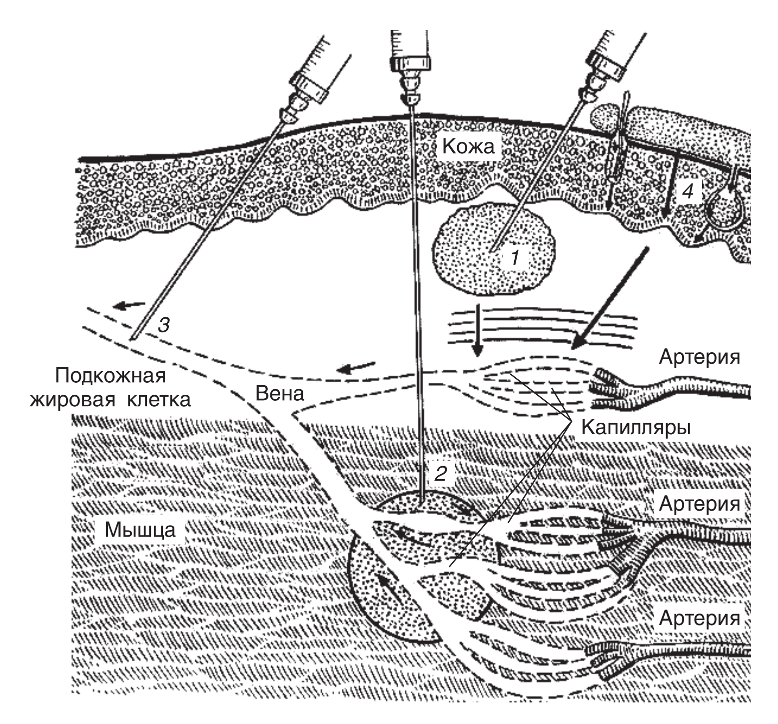


Рис. 1.2. Парентеральные пути введения:
1 — под кожу; *2* — в мышцу; *3* — в вену; *4* — трансдермальное

К парентеральным путям введения относятся (рис. 1.2):

Внутривенный путь. В вену вводят водные (иногда спиртовые) растворы ЛВ. При таком пути введения ЛВ сразу попадают в системный кровоток, чем объясняется короткий латентный период их действия.

Во избежание токсического эффекта или аллергических реакций введение ЛВ в вену следует производить медленно (часто после предварительно-

го разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы). Однако если нужно быстро создать высокую концентрацию ЛВ в крови, его вводят быстро, струйно. Такое введение в большой (стартовой) дозе называется *болюсным*. Обычно введение осуществляют в два этапа: вначале вводится пробная доза (примерно 0,1 мл) и, лишь убедившись в переносимости препарата, через 2–3 мин вводят остальное количество, общим объемом до 20 мл.

Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом. В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20–60 капель в мин, что соответствует примерно 1–3 мл раствора.

Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планово и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно. Этот путь введения часто осложняется попаданием крови за стенку сосуда и образованием гематом.

Внутриартериальный путь. Введение ЛВ в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально (в/а) вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики.

Внутримышечный путь. ЛВ вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение, и поэтому всасывание ЛВ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5–10 мин создать достаточно высокую концентрацию ЛВ в крови. Внутримышечно (в/м) вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта — эмульсии и суспензии.

Подкожный путь. Из подкожной клетчатки ЛВ в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке меньше. Подкожно (п/к) вводят водные растворы, газы (кислород), эмульсии, суспензии. В подкожную клетчатку имплантируют силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.

Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Введение препаратов в/в, в/м, п/к и внутриартериально требует стерильных лекарственных форм и осуществляется квалифицированным медицинским персоналом.

Ингаляционный путь (от лат. *inhalare* — вдыхать). Таким путем вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, дымы и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ. Всасывание ЛВ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.

Трансдермальный путь. В этом случае ЛВ в форме мазей или пластырей наносят на кожу, с поверхности которой они всасываются в кровь и оказывают резорбтивное действие. В последнее время этот путь введения используется для нитроглицерина и наркотических анальгетиков. С помощью трансдермальных терапевтических систем можно длительно поддерживать постоянную концентрацию ЛВ в крови. Пластыри, содержащие наркотические анальгетики, оказывают анальгетическое действие в течение 72 ч.

Введение ЛВ под оболочки мозга используется для специальных видов обезболивания (спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга. Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

При невозможности внутривенного введения у детей и пожилых людей ЛВ также можно вводить в грудину — интрастернально. Существуют внутрибрюшинный (антибиотики во время операций на брюшной полости), внутриплевральный (противотуберкулезные средства), интраназальный — на слизистую оболочку носа (препарат гормонов задней доли гипофиза адиурекрин) способы введения препаратов. Применяется также введение лекарственных средств в тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в матку, кардиотонических средств в сердце), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите) и т. д.

МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Всасывание (абсорбция — от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс поступления ЛВ из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через биологические мембраны (рис. 1.3).

Всасывание осуществляется по нескольким механизмам:

Пассивная диффузия. По этому механизму ЛВ проникают через мембрану в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрации в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрации не выравняются. Этот процесс не нуждается в энергии. Скорость диффузии ЛВ через биологические мембраны можно вычислить по формуле Фика:

$$\text{Скорость диффузии} = \frac{K \cdot A(C_1 - C_2)}{D},$$

где K — коэффициент диффузии, зависящий от физико-химических свойств вещества; A — площадь поверхности, через которую осуществляется транспорт; $C_1 - C_2$ — градиент концентрации через мембрану; D — толщина мембраны.

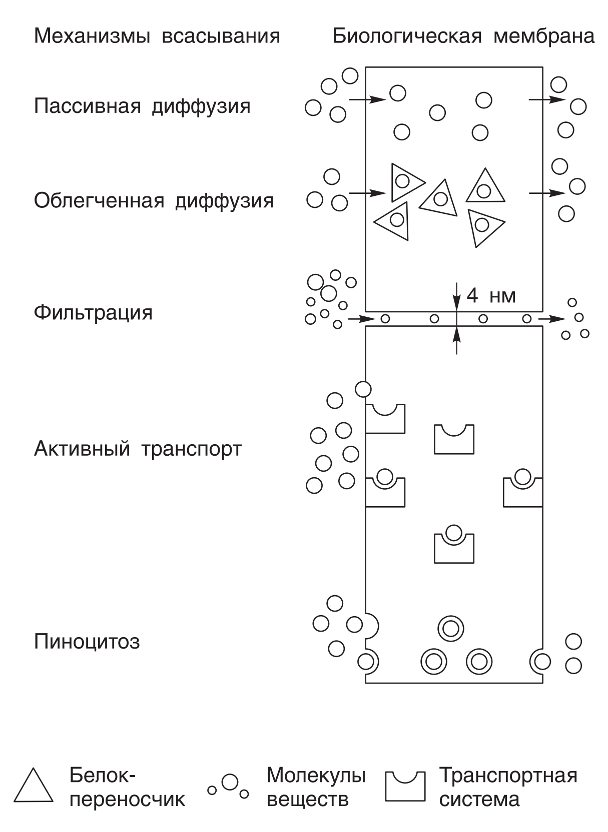


Рис. 1.3. Механизмы всасывания ЛВ

Пассивная диффузия является основным механизмом всасывания ЛВ из желудочно-кишечного тракта. Таким путем легко всасываются липофильные молекулы. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Через биологические мембраны легко проникают неионизированные молекулы. На степень ионизации влияют физико-химические свойства ЛВ, pKa и pH среды. При снижении pH увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает транспорт их через мембраны. При повышении pH возрастает процент неионизированных молекул основного характера и транспорт их через мембраны также увеличивается. Если всасывание ЛВ происходит в желудочно-кишечном тракте, то нужно учитывать следующие обстоятельства. Соединения слабокислого характера (сульфаниламиды, барбитураты, ацетилсалициловая кислота, фуросемид и др.) в определенной степени начинают всасываться уже в желудке, так как кислая среда способствует увеличению их неионизированных молекул. Напротив, ЛВ со свойствами слабых оснований (хлорпромазин, пропранолол, кодеин и др.) лучше всасываются в тонком кишечнике, где имеется щелочная среда, увеличивающая содержание их неионизированных молекул.

Облегченная диффузия обеспечивает перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации с помощью белка-переносчика без затраты метаболической энергии.

Фильтрация — проникновение ЛВ через поры в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток. Этот механизм всасывания ограничен размерами ЛВ, поскольку диаметр пор составляет примерно 0,4 нм. Через такие поры могут проникать молекулы, размер которых не превышает размера пор в мембране (вода, мочевина, некоторые ионы).

Активный транспорт. В этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану. Они могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ при всасывании могут конкурировать за один транспортный механизм. Активный транспорт требует затраты метаболической энергии АТФ. Движение молекул веществ через мембраны осуществляется против градиента концентрации. По механизму активного транспорта всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины. ЛВ могут активно транспортироваться только в том случае, если их структура сходна по структуре с естественными субстратами организма.

Пиноцитоз (от греч. *pino* — пью). Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.

Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными. По этим механизмам осуществляется не только всасывание ЛВ, но их распределение в тканях и выведение из организма.

На всасывание ЛВ могут оказывать влияние многие факторы — возраст, пол, беременность, внешние факторы, а также генетически детерминированные индивидуальные особенности организма. В молодом возрасте всасывание происходит интенсивнее. Особенно интенсивное всасывание наблюдается у новорожденных, слизистая оболочка пищеварительного канала которых отличается высокой проницаемостью. В старческом возрасте всасывание ЛВ значительно уменьшается из-за изменений секреторно-моторной и всасывательной функций пищеварительной системы.

При фармакотерапии следует учитывать возможное взаимное влияние ЛВ на всасывание продуктов гидролиза пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и на усвоение витаминов. Затрудняют всасывание пищевых веществ из кишечника слабительные и антацидные средства, холиномиметические вещества, противомикробные, гипохолестеринемические, цитостатические, противодиабетические и противозачаточные средства, принимаемые внутрь, а также противосудорожные, снотворные и нейролептические препараты. Нарушение всасывания продуктов питания обычно наблюдается при длительном применении перечисленных средств и объясняется разными механизмами.

1.2. Распределение, депонирование лекарственных веществ в организме

После всасывания в кровеносную систему ЛВ распределяются по всему объему крови, составляющему около 7% массы тела (в среднем 5 л), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

ЛВ циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами). Степень связывания ЛВ с белками разная.

Некоторые вещества связываются с белками плазмы в значительной степени. Например, диазепам, хлорпромазин, амитриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Напротив, этосуксимид, лития карбонат, гексамидин имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание ЛВ с белками крови является обратимым процессом:

Белок + свободные молекулы ЛВ ↔ [*Белок + ЛВ*].

Когда часть свободных молекул выводится из крови в результате метаболизма или экскреции, происходит диссоциация комплекса «ЛВ + белок» с высвобождением свободных молекул, и таким образом поддерживается постоянное соотношение между свободными и связанными молекулами ЛВ.

Процесс связывания ЛВ с белками играет важную роль в терапевтическом действии лекарственных средств, поскольку связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность. Связывание с белками снижает диффузию ЛВ в клетки и ткани, и поэтому комплекс «ЛВ + белок» образует в крови своеобразное депо препарата. Связанные с белком молекулы ЛВ не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания ЛВ зависит от концентрации в плазме белков, способных к комплексообразованию с ним. Так, при гипопротеинемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул ЛВ увеличивается. В такой ситуации их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты. Поэтому при гипопротеинемии терапевтические дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяются в различных тканях организма. Характер распределения ЛВ определяется их растворимостью в воде и липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.

Через клетки тканей, имеющих белково-фосфолипидные мембраны, гидрофильные молекулы не проходят и попадают внутрь клеток только с помощью транспортных систем. Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

Быстро ЛВ попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки). Переход ЛВ в мышцы, слизистые

оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.

Существенную роль в распределении ЛВ играют биологические барьеры.

Проникновение ЛВ в ЦНС осуществляется через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), состоящий из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток и отделяющий ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови. Через эти мембраны ЛВ переходят по механизму простой диффузии со скоростью, пропорциональной их растворимости в липидах. Через ГЭБ хорошо проходят неионизированные соединения. Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта. При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость ГЭБ для ЛВ повышается.

Из крови матери в организм плода ЛВ проникают через *плацентарный барьер*. Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения. Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер. Четвертичные аммониевые соединения, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) не проникают через плацентарный барьер.

Лекарственные средства могут оказывать отрицательное действие на плод на разных стадиях его развития, и поэтому беременные женщины должны принимать препараты под строгим врачебным контролем (см. гл. 5 «Побочное и токсическое действия лекарственных веществ»).

Из крови в ткани глаз ЛВ проникают через *гематоофтальмический барьер*.

Большинство ЛВ распределяется в организме неравномерно. В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, а в других ничтожно малой. Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основная роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам. Липидорастворимые вещества накапливаются в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе содержание наркозных средств в головном мозге значительно больше, чем в скелетных мышцах. Водорастворимые вещества накапливаются в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках). Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

Однако процесс распределения ЛВ во многих случаях не имеет решающего значения для их действия.

Фармакологическое действие ЛВ в большей степени зависит от чувствительности к ним тех биологических субстратов, которые определяют специфичность их действия.

1.3. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ. Фармакогенетика

Биотрансформация (*метаболизм*) — изменение химической структуры ЛВ в организме, в результате которого образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты).

В результате метаболизма ЛВ, как правило, теряют свою фармакологическую активность.

Важнейший орган метаболизма — печень, в микросомах которой находятся ферменты, разрушающие преимущественно липофильные соединения, превращая их в гидрофильные.

В плазме крови, печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках также присутствуют ферменты, которые способны разрушать ЛВ (часто гидрофильные) (табл. 1.2).

Выделяют *две фазы биотрансформации* (метаболизма) ЛВ:

I фаза — несинтетические реакции (метаболическая трансформация);

II фаза — синтетические реакции.

В I фазе молекулы ЛВ подвергаются окислению, восстановлению и гидролизу с образованием оксигрупп, первичных или вторичных аминогрупп, карбоксигрупп и др.

Во II фазе к функциональным группировкам в молекулах ЛВ или их метаболитов присоединяются остатки эндогенных молекул (реакция конъюгации) или высокополярные химические группировки (реакции ацетилирования, метилирования).

В результате этих процессов гидрофильность молекул резко возрастает и образовавшиеся метаболиты быстро выводятся с мочой. Процесс метаболизма у ЛВ различен. Некоторые вещества проходят только первую фазу метаболизма, другие только вторую, третьи — обе фазы.

В ряде случаев процесс метаболизма может приводить к образованию активных метаболитов. Прежде всего это касается *предшественников лекарств* (пролекарств). Молекулы этих веществ фармакологически неактивны, но в процессе метаболизма из них образуются активные вещества. Например, препарат для лечения неспецифического язвенного колита салазопиридазин под действием фермента азоредуктазы кишечника превращается в сульфапиридазин и 5-аминосалициловую кислоту, обладающие антибактериальным и противовоспалительным действием. Противоопухолевый препарат фторофур в организме больного превращается в активный метаболит фторурацил. В результате постепенного высвобождения фторурацила фторофур оказывается менее токсичным и лучше переносится больными.

Часто побочное или токсическое действие препаратов определяется образованием токсичных метаболитов. Например, метаболит меперидина нормеперидин обладает судорожной активностью. Токсические эффекты препаратов, содержащих нитрогруппы (метронидазола, нитрофурантоина) определяются промежуточными продуктами метаболического восстановления NO_2-групп.

Таблица 1.2

Основные пути биотрансформации лекарственных веществ

Биохимические процессы, ферменты	**Химические реакции**	**Лекарственные вещества, группы средств**
I фаза метаболизма		
ОКИСЛЕНИЕ		
Гидроксилазы	Гидроксилирование алифатическое и ароматическое	Барбитураты, диазепам, имизин, сиднокарб, фенотиазины
Деметилазы	Дезаминирование	Аминазин, эфедрин
N-оксидазы	N-окисление	Морфин, бензодиазепины, имизин
S-оксидазы	S-окисление	Рифампицин, имизин, фенотиазины
ВОССТАНОВЛЕНИЕ		
Редуктазы	Восстановление альдегидов, кетонов, нитрогрупп, азогрупп	Хлоралгидрат, метронидазол, нитрофураны, хлордиазепоксид, салазопрепараты
ГИДРОЛИЗ		
Эстеразы	Гидролиз сложных эфиров	Новокаин
Амидазы	Гидролиз амидов	Новокаинамид, ксикаин, хлорпропамид, пенициллины
II Фаза метаболизма		
КОНЪЮГАЦИЯ с остатком серной кислоты		
Сульфотрансферазы	Образование сульфатов	Тербуталин, морфин
КОНЪЮГАЦИЯ с остатком глюкуроновой кислоты		
Глюкуронилтрансфераза	Образование эфиров, тиоэфиров или амидов глюкуроновой кислоты	Этмозин, сульфаниламиды, левомицетин, оксазепам
КОНЪЮГАЦИЯ с остатками α-аминокислот (глицином)		
Ацил-КоА-глицинтрансфераза	Производные карбокислот	Салициловая кислота, никотиновая кислота
МЕТИЛИРОВАНИЕ		
Метилтрансферазы	Присоединение метильной группы	Морфин, никотинамид, этионамид
АЦЕТИЛИРОВАНИЕ		
N-ацетилтрансферазы	Образование амидов уксусной кислоты	Сульфаниламиды, изониазид, новокаинамид

Процессы метаболизма лекарств у отдельных личностей, а также у разных видов животных протекают неодинаково. В эмбриональном периоде отсутствует большинство реакций обезвреживания веществ, и они у новорожденных достигают достаточного уровня лишь через 1–6 мес.

Скорость метаболизма ЛВ зависит от состояния организма. Утомленный и ослабленный организм обезвреживает ЛВ медленно.

Под действием некоторых ЛВ может происходить *индукция* (повышение активности) метаболизирующих ферментов. В результате этого процесса метаболизм самого индуктора или другого препарата, принятого одновременно с ним, увеличивается. Препараты быстрее выводятся из организма, и их фармакологический эффект снижается. Индукторами ферментов являются барбитураты, рифампицин, карбамазепин.

Некоторые ЛВ способны вызывать *ингибицию* (снижение активности) метаболизирующих ферментов. Например, циметидин является ингибитором микросомального окисления и, замедляя метаболизм варфарина, может повысить его антикоагулянтный эффект. Ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол тормозит метаболизм производного ксантина 6-меркаптопурина, повышая таким образом его токсичность. Изониазид, ПАСК, циклосерин ингибируют метаболизм фенитоина, приводя к увеличению его токсичности. В случае, когда лекарственные препараты назначаются одновременно с индукторами или ингибиторами ферментов лекарственного метаболизма, необходимо корректировать режим их дозирования.

В клинической практике накоплено множество данных о существовании значительных различий в индивидуальной чувствительности лю-

Таблица 1.3

Особые реакции организма на лекарственные средства при недостаточности некоторых ферментов

Недостаточность фермента	Особые реакции	Лекарственные средства	Распространение среди населения
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа эритроцитов	Гемолитическая анемия	Хинин, хингамин, хинидин, сульфаниламиды, нитрофураны	Тропические и субтропические страны
N-ацетилтрансфераза печени	Более частые побочные реакции из-за медленного ацетилирования препаратов	Изониазид, сульфаниламиды	У европейцев
Каталаза эритроцитов и некоторых тканей	Отсутствие эффекта из-за медленного образования атомарного кислорода	Водорода пероксид	В Японии и Швейцарии
Псевдохолинэстераза плазмы крови	Длительная релаксация мышц из-за медленного гидролиза препарата	Суксаметоний	У европейцев, эскимосов

дей к лекарственным препаратам, которые определяются генетическими факторами. Появился раздел фармакологии — *фармакогенетика*, предметом которой является изучение патологии ферментов лекарственного метаболизма. Изменение активности ферментов часто является следствием мутации гена, контролирующего синтез данного фермента. Нарушение структуры и функции фермента принято называть *энзимопатией* (ферментопатией). При энзимопатиях активность фермента может быть повышена, и в этом случае процесс метаболизма ЛВ ускоряется, и их действие снижается. И наоборот, активность ферментов может быть снижена, вследствие чего разрушение ЛВ будет происходить медленно и действие их будет усиливаться вплоть до появления токсических эффектов. Особенности действия ЛВ у лиц с генетически измененной активностью ферментов приведены в табл. 1.3.

1.4. Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма. Элиминация

ЛВ и их метаболиты выводятся (экскретируются) из организма в основном с мочой и желчью. Наряду с этим они могут выводиться с выдыхаемым воздухом, секретом потовых, слюнных, молочных желез. Однако эти пути выведения не столь важны в клинической практике.

Выведение с мочой. Выделение ЛВ и их метаболитов почками происходит с участием трех основных процессов, происходящих в нефроне: клубочковой фильтрации, активной секреции в канальцах и реабсорбции.

Клубочковая фильтрация. Кровь, проходя через сосуды почек, фильтруется в клубочках, в результате чего в просвет канальцев вместе с фильтратом попадают свободные, не связанные с белками молекулы ЛВ. Не подвергшиеся реабсорбции молекулы выделяются с мочой. Клубочковая фильтрация является основным механизмом выведения ЛВ.

Скорость клубочковой фильтрации — показатель нормальной функции почек. Изменение этого параметра (при нарушении функции почек) служит основой для корректировки дозирования лекарственных средств.

Активная секреция. Этот процесс происходит в проксимальных канальцах с помощью транспортных систем и требует затраты метаболической энергии. ЛВ транспортируются из капилляров в просвет канальцев против градиента концентрации. Этим путем выделяются органические кислоты и основания, пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, тиазиды и ряд других веществ.

Реабсорбция. Через мембраны почечных канальцев ЛВ могут транспортироваться обратно в кровь посредством простой диффузии по градиенту концентрации. Этот процесс происходит преимущественно в дистальных отделах канальцев. За счет диффузии реабсорбируются липофильные неполярные соединения. Ионизированные соединения реабсорбируются плохо. Поэтому pH мочи играет большую роль в выведении веществ почками.

Кислая реакция мочи будет способствовать экскреции щелочных соединений (например, алкалоидов) и затруднять выделение кислых. Чтобы ускорить выведение с мочой оснований, pH мочи снижают назначением хлорида аммония, фосфатов. И наоборот, если необходимо усилить экскрецию лекарств кислого характера (например, барбитуратов, сульфаниламидов и т. п.), назначают натрия гидрокарбонат и другие соединения, меняющие реакцию мочи на щелочную.

Выведение с желчью. Многие ЛВ проникают из крови в паренхиматозные клетки печени. В клетках печени они частично подвергаются метаболическим превращениям. В неизмененном виде или в форме метаболитов они выделяются с желчью в просвет кишечника и выводятся из организма с калом. Однако часть веществ может всасываться из кишечника обратно в кровь, из крови попадать в клетки печени, выделяться с желчью в просвет кишечника и т. д. Этот циклический процесс называется *энтерогепатической* (*кишечно-печеночной*) *циркуляцией*. Такой циркуляции подвергаются тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины и другие препараты.

Выделение с фекалиями. Таким путем выводятся ЛВ, принятые внутрь, но не всосавшиеся в кишечнике, выделяющиеся с желчью, секретом поджелудочной железы и выводящиеся из плазмы крови в кишечник. ЛВ, плохо всасывающиеся в кишечнике, применяются для лечения инфекций ЖКТ. Например, сульфаниламиды — сульгин, фталазол.

Выделение с выдыхаемым воздухом. Таким путем через легкие выделяются газы и летучие жидкости. Этот путь выведения характерен для ингаляционных наркозных средств.

Выделение с молоком. Большое значение имеет способность многих ЛВ и их метаболитов проникать из организма кормящей женщины в молоко. В этом случае существует опасность попадания больших количеств ЛВ с молоком матери в организм ребенка.

Поэтому в период лактации женщинам противопоказано назначение цитостатиков, радиоактивных препаратов, наркотических анальгетиков, левомицетина, изониазида, диазепама, антитиреоидных препаратов, поскольку они могут вызвать серьезные нарушения развития у новорожденных и грудных детей. Другие лекарственные средства могут назначаться кормящим женщинам только под строгим медицинским контролем.

Другие пути выделения. Некоторые вещества выделяются слюнными (йодиды, пенициллины, препараты железа), потовыми (пенициллины), слезными (эритромицин) железами, но в количественном отношении это выделение весьма незначительно.

Элиминация — более широкое понятие, чем экскреция. Это сумма метаболичских и экскреторных процессов, в результате которых активное ЛВ исчезает из организма. Элиминация зависит от химического строения ЛВ, степени его ионизации в крови и тканях, липидорастворимости, скорости метаболизма, скорости экскреции, способности реабсорбироваться в почках и кишечнике.

1.5. Математическое моделирование фармакокинетических процессов

Процессы всасывания, распределения, выведения ЛВ в организме количественно характеризуются рядом фармакокинетических параметров (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Основные фармакокинетические параметры

Фармакокинетический параметр	Условное обозначение, единица измерения
Константа скорости всасывания (абсорбции) — характеризует скорость поступления ЛВ из места введения в системный кровоток при внесосудистом способе введения	k_{01} мин$^{-1}$, час$^{-1}$
Максимальная концентрация ЛВ в крови	C_{max} мкг/мл, мг/л
Время достижения максимальной концентрации в крови	t_{max} мин, час
Равновесная концентрация ЛВ в плазме крови — концентрация, которая устанавливается в плазме крови в условии, когда количество всасывающегося в кровь ЛВ равно количеству выводимого	C_{ss} ммол/л, мкг/мл, нг/мл
Кажущийся объем распределения — условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу ЛВ, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	V_d л, мл
Период полувыведения (полужизни, полуэлиминации) — время снижения концентрации ЛВ в крови на 50%	$T_{1/2}$ мин, час
Константа скорости элиминации — характеризует скорость элиминации препарата из организма путем метаболизма и экскреции	$k_{эл}$ мин$^{-1}$, час$^{-1}$
Общий клиренс — объем плазмы крови, очищающийся от ЛВ путем метаболизма и экскреции почками, печенью, железами за единицу времени	$Cl_{общ}$ мл/мин, л/час
Площадь под кривой «концентрация–время» — площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат	AUC мкг (нг) × мин (час) × мл$^{-1}$
Биодоступность — количество ЛВ по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	F %

При математическом моделировании фармакокинетического процесса организм представлен в виде одной или нескольких разделенных проницаемой мембраной камер, в которых равномерно распределяется ЛВ. Наиболее простой фармакокинетической моделью является однокамерная модель, при которой организм представлен в виде одной камеры (рис. 1.4).

Схема однокамерной фармакокинетической модели
при мгновенном поступлении лекарственного вещества
(например, при струйном в ведении в вену)

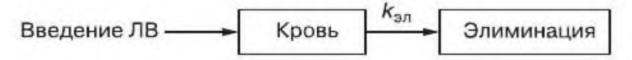


Схема однокамерной фармакокинетической модели
при внесосудистом введении лекарственного вещества
(например, при введении *per os*)

Рис. 1.4. Однокамерные фармакокинетические модели

ЛВ, поступающее в эту камеру, распределяется в ней быстро и равномерно.

Существует двухкамерная модель (рис. 1.5), в которой организм представлен в виде двух сообщающихся между собой камер. Центральная камера — плазма крови и органы, хорошо снабжаемые кровью (сердце, печень, почки, легкие). Периферическая камера — органы, плохо снабжаемые кровью (кожа, жировая и мышечная ткани).

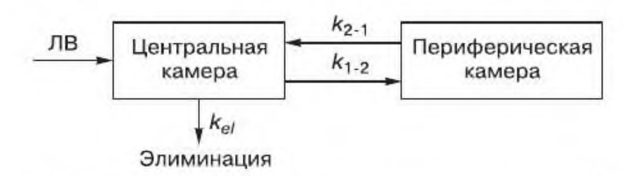


Рис. 1.5. Двухкамерная фармакокинетическая модель

ЛВ вводится в центральную камеру, где оно мгновенно и равномерно распределяется, а затем переходит в периферическую камеру. Из периферической камеры оно снова переходит в центральную камеру, из которой выводится необратимо. Константы скоростей соответствующих процессов — k_{1-2}, k_{2-1} и k_{el}.

Математическое моделирование кинетики ЛВ дает возможность разработать оптимальный режим дозирования препарата при определенном пути введения, в зависимости от локализации патологического процесса. Основным фактором, определяющим фармакологический эффект, его величину и продолжительность, является концентрация ЛВ в ткани или органе-мишени.

На практике эту концентрацию определить очень трудно. Поэтому при фармакокинетических исследованиях используют определение концентрации ЛВ в плазме крови. Для этого берут пробы крови через определенные промежутки времени и измеряют в них различными методами концентрацию ЛВ. На основании полученных данных строят график (рис. 1.6).

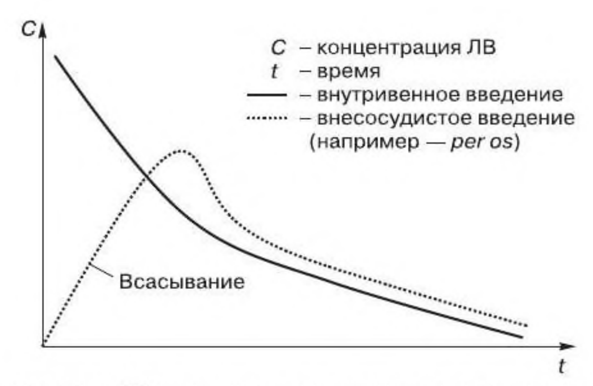


Рис. 1.6. Концентрация ЛВ в крови при внутривенном и внесосудистом введении

Скорость выведения препарата из организма является постоянной, то есть имеет линейный характер (нулевой порядок) и характеризуется *константой скорости элиминации* (k_{el}). Эта константа служит количественной оценкой скорости выведения препарата из организма и числено равна тангенсу (tg) угла наклона полулогарифмического графика к оси абсцисс (рис. 1.7).

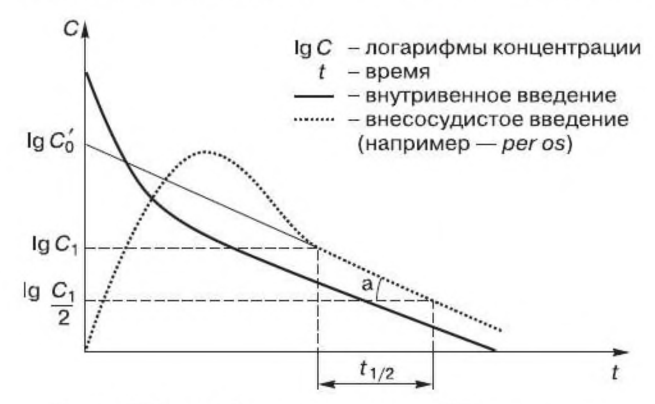


Рис. 1.7. Логарифмы концентрации ЛВ в крови при внутривенном и внесосудистом введении

Этот показатель можно вычислить также по формуле:

$$k_{el} = \frac{0{,}693}{T_{1/2}}.$$

Показателем, характеризующим распределение ЛВ в организме, является *кажущийся объем распределения* (V_d — apparent volume of distribution), названный так потому, что отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется ЛВ.

$$V_d = \frac{D}{C_0},$$

где D — доза ЛВ, быстро введенная в вену; C_0 — концентрация ЛВ в плазме крови в начальный момент введения.

Объем распределения дает представление о способности ЛВ связываться с тканями и проникать через гистогематические барьеры. Если величина V_d имеет низкое значение и приближается к общему объему крови, то ЛВ в основном присутствует в крови. Если величина V_d значительно превышает объем крови, то ЛВ связано с тканевыми структурами и присутствует главным образом в тканях. В клинической практике объем распределения служит для расчета *нагрузочной дозы* ($D_{нагр}$), требуемой для достижения необходимой концентрации препарата в крови (C).

$$D_{нагр} = V_d \times C.$$

Величиной, характеризующей элиминацию ЛВ, является *общий клиренс* (от англ. *clearance* — очистка), представляющий собой сумму клиренсов из всех тканей и органов, участвующих в элиминации веществ (печеночного клиренса, почечного клиренса и др.). Для определения клиренса используют следующие уравнения:

$$\mathrm{Cl} = V_d \times k_{эл} = \frac{D}{\mathrm{AUC}} = \frac{V_d \times 0{,}693}{T_{1/2}}.$$

В кинической практике клиренс служит для расчета дозы, необходимой для поддержания равновесной концентрации препарата в крови (steady-state drug concentration), то есть *поддерживающей дозы* ($D_{подд}$).

$$D_{подд} = \mathrm{Cl} \times C_{ss}.$$

Период полувыведения ЛВ ($T_{1/2}$) можно определить по графику (см. рис. 1.7), измерив интервал времени, за который концентрация ЛВ на кривой уменьшилась наполовину. Для расчета можно также использовать формулу:

$$T_{1/2} = 0{,}693 \times \frac{V_d}{\mathrm{Cl}}.$$

Период полувыведения определяется несколькими процессами, а именно выведением, метаболизмом и депонированием. В клинической практике этот параметр используется для подбора доз и интервалов их введения для достижения равновесной концентрации ЛВ в крови. При нарушении функции почек и печени величина $T_{1/2}$ увеличивается, что служит знаком для изменения режима дозирования препарата у таких больных.

Площадь под кривой (AUC — The area under the drug concentration-time curve) служит для вычисления *биодоступности* (F) ЛВ. Биодоступность ЛВ при внутривенном введении 100%. При других путях введения (в/м, п/к, пероральном) часть ЛВ теряется при прохождении через биологические барьеры и разрушается. Поэтому в этих случаях биодоступность меньше 100%.

На практике биодоступность вычисляют по формуле:

$$F = \frac{\mathrm{AUC}(\text{в/м, п/к, } per\ os)}{\mathrm{AUC}(\text{в/в})} \times \frac{D(\text{в/в})}{D(\text{в/м, п/к, } per\ os)},$$

где D — доза ЛВ.

Обычно биодоступность выражают в процентах.

ГЛАВА 2

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел общей фармакологии, изучающий локализацию, механизмы действия и фармакологические эффекты ЛВ. Представлены также виды действия лекарственных средств.

2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ

Фармакологические эффекты — изменения функций органов и систем организма, вызываемые ЛВ. К фармакологическим эффектам ЛВ относятся: повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления (АД), повышение порога болевой чувствительности, снижение температуры тела, увеличение продолжительности сна, устранение бреда и галлюцинаций. Каждое ЛВ вызывает ряд определенных, характерных для него фармакологических эффектов.

Влияние ЛВ на органы, ткани, клетки обусловлено воздействием на биохимические субстраты, от которых зависит та или иная функция. Современные методы исследования позволяют выяснить, где находится субстрат-мишень, с которым взаимодействует ЛВ, то есть где *локализовано* его действие. Благодаря современным техническим средствам и усовершенствованным методическим приемам, локализацию действия веществ можно установить не только на системном и органном, но и на клеточном, молекулярном и других уровнях. Например, препараты наперстянки действуют на сердечно-сосудистую систему (системный уровень), сердце (органный уровень), мембраны кардиомиоцитов (клеточный уровень), Na^+, K^+-АТФазу (молекулярный уровень).

Механизм действия — способ взаимодействия ЛВ со специфическими участками связывания в организме — «мишенями».

Получение одного и того же фармакологического эффекта возможно с помощью нескольких препаратов, обладающих различными механизмами действия.

В качестве **«мишеней» ЛВ** выступают рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы.

Рецепторы (от лат. *recipere* — получать) представляют собой биологические макромолекулы, которые предназначены для связывания с эндогенными лигандами (нейротрансмиттерами, гормонами, факторами роста). Рецепторы могут взаимодействовать также и с экзогенными биологически активными веществами, в том числе и лекарственными.

Взаимодействие «вещество–рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей.

Ковалентные связи — самый прочный вид межмолекулярных связей. Они образуются между двумя атомами за счет общей пары электронов. Ковалентные связи возникают, главным образом, при действии токсических доз ЛВ или токсинов, и разорвать эти связи удается с большим трудом, а во многих случаях не удается, и наступает *необратимое действие.* Основываясь на принципе ковалентной связи, П. Эрлих в 1910 г. впервые создал органические препараты мышьяка и предложил их для лечения сифилиса. Эти соединения вступают в прочную ковалентную связь с SH-группами структурных белков и ферментов микроорганизмов, вследствие чего нарушается их функция и происходит гибель микроорганизмов.

Ионные связи возникают между ионами, несущими разноименные заряды (электростатическое взаимодействие). Этот вид связи характерен для ганглиоблокаторов, курареподобных средств и ацетилхолина.

Ион-дипольные и диполь-дипольные связи возникают в электрически нейтральных молекулах ЛВ, чаще всего имеющих неодинаковые атомы. Пара общих электронов бывает сдвинута в сторону какого-либо одного атома и поэтому создает около него электроотрицательность, а у другого атома в силу этого создается электроположительность. Таким образом возникает полярность молекул.

В молекулах ЛВ, попадающих в электрическое поле клеточных мембран или находящихся в окружении ионов, происходит образование индуцированного диполя. Поэтому дипольные связи ЛВ с биомолекулами являются очень распространенными.

Водородные связи по сравнению с ковалентными являются слабыми, но их роль в действии ЛВ весьма существенна. Атом водорода способен связывать атомы кислорода, азота, серы, галогенов. Для возникновения этой связи необходимо присутствие ЛВ вблизи молекулы-мишени на расстоянии не более 0,3 нм, а реагирующий атом в молекуле ЛВ должен находиться на одной прямой с группой (OH) или (NH_2) в молекуле-мишени.

Ван-дер-ваальсовы связи возникают между двумя любыми атомами, входящими в ЛВ и молекулы организма, если они будут находиться на расстоянии не более 0,2 нм. При увеличении расстояния связи резко ослабевают.

Гидрофобные связи возникают при взаимодействии неполярных молекул в водной среде.

ЛВ, как правило, взаимодействуют с молекулами клеток и жидких сред организма с помощью сравнительно слабых связей, поэтому действие их в терапевтических дозах является *обратимым.*

При взаимодействии ЛВ с рецептором развивается цепь биохимических превращений, конечным итогом которых является фармакологический эффект. Рецепторы имеют структуру липопротеинов, гликопротеинов, нуклеопротеинов, металлопротеинов. Рецепторную функцию могут выполнять ферменты, транспортные и структурные белки. В каждом рецепторе имеются активные центры, представленные функциональными группами аминокислот, фосфатидов, нуклеотидов и др.

Выделяют четыре типа рецепторов.

1. *Рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента.* Большинство рецепторов этой группы обладает тирозинкиназной активностью. При связывании рецептора с веществом происходит активация тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки (по остаткам тирозина) и таким образом изменяет их активность. По этому принципу устроены рецепторы к инсулину, лимфокинам, эпидермальному и тромбоцитарному факторам роста.

2. *Рецепторы, осуществляющие контроль за функцией ионных каналов.* Рецепторы ионных каналов обеспечивают проницаемость мембран для ионов. Н-холинорецепторы, рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот увеличивают проницаемость мембран для ионов Na^+, K^+, Ca^{2+}, вызывая деполяризацию и возбуждение функции клеток. $ГАМК_А$-рецепторы, глициновые рецепторы увеличивают проницаемость мембран для ионов Cl^-, вызывая гиперполяризацию и торможение функции клеток.

3. *Рецепторы, ассоциированные с G-белками.* Эти рецепторы взаимодействуют с ферментами и ионными каналами клеток через белки-посредники, так называемые G-белки. Изменяя кинетику ионных каналов и синтез вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, $ИФ_3$, ДАГ, Ca^{2+}), G-белки регулируют активность протеинкиназ, которые обеспечивают внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов. К числу таких рецепторов относятся рецепторы полипептидных гормонов и медиаторов (М-холинорецепторы, адренорецепторы, гистаминовые рецепторы и др.).

Рецепторы 1, 2 и 3-го типов локализованы на цитоплазматической мембране.

4. *Рецепторы — регуляторы транскрипции ДНК.* Эти рецепторы являются внутриклеточными и представляют собой растворимые цитозольные или ядерные белки. С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны. Функция рецепторов — активация или ингибирование транскрипции генов.

Рецепторы, обеспечивающие проявление действия определенных веществ, называют *специфическими.*

Классификации рецепторов и их подтипов приводятся в соответствующих разделах учебника.

По отношению к рецепторам ЛВ обладают аффинитетом и внутренней активностью.

Аффинитет (от лат. *affinis* — родственный) — сродство ЛВ к рецептору, приводящее к образованию комплекса «вещество–рецептор». *Внутренняя активность* — способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект.

В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности ЛВ разделяют на две группы.

1. *Агонисты* (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба) или *миметики* (от греч. *mimeomai* — подражать) — вещества, обладающие аффинитетом и высокой внутренней активностью. Они взаимодействуют со специ-

фическими рецепторами и вызывают в них изменения, приводящие к развитию определенных эффектов. Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. *Полные агонисты*, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект. *Частичные агонисты* при взаимодействии с рецепторами вызывают меньший эффект

2. *Антагонисты* (от греч. *antagonista* — соперничество; *anti* — против, *agon* — борьба) или *блокаторы* — вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они связываются с рецепторами и препятствуют действию эндогенных агонистов (медиаторов, гормонов).

Если антагонисты занимают те же рецепторы, что и агонисты, то их называют *конкурентными антагонистами*.

Если антагонисты занимают другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то их называют *неконкурентными антагонистами*.

Некоторые ЛВ сочетают в себе способность возбуждать один подтип рецепторов и блокировать другой. Их называют *агонистами-антагонистами*. Так, наркотический анальгетик пентазоцин является антагонистом μ-опиоидных и агонистом δ- и κ-опиоидных рецепторов.

Ионные каналы могут являться участками связывания ЛВ. Эти каналы представляют собой основные пути, по которым ионы проникают через клеточные мембраны. В отличие от рецептор-зависимых ионных каналов, которые открываются при взаимодействии веществ с рецептором, эти каналы регулируются потенциалом действия (открываются при деполяризации клеточной мембраны).

Естественными лигандами ионных каналов являются медиаторы: ацетилхолин, γ-аминомасляная кислота (ГАМК), возбуждающие аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая, глицин). Увеличение трансмембранной проводимости определенных ионов через соответствующие каналы приводит к изменению электрического потенциала мембраны. Так, ацетилхолин способствует открытию ионного канала N-холинорецептора, в результате чего Na^+ проходит в клетку, вызывая деполяризацию мембраны и развитие потенциала действия. ГАМК способствует открытию ионного канала Cl^-, что вызывает гиперполяризацию мембраны и развитие синаптического торможения.

Важную роль в действии ЛВ играет их способность имитировать или блокировать действие эндогенных лигандов, регулирующих ток ионов через каналы плазматической мембраны.

В середине XX века было установлено, что местные анестетики блокируют потенциалзависимые Na^+-каналы. К числу блокаторов Na^+-каналов относятся и многие противоаритмические средства. Кроме того, было показано, что ряд противоэпилептических средств (фенитоин, карбамазепин) также блокирует потенциалзависимые Na^+-каналы, и с этим связана их противосудорожная активность.

Ионы Ca^{2+} принимают участие во многих физиологических процессах: сокращении гладких мышц, проведении возбуждения по проводящей си-

стеме сердца, секреторной активности клеток, функции тромбоцитов и др. Вхождению ионов Ca^{2+} внутрь клетки через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы препятствует группа лекарственных препаратов, получившая название «блокаторы Ca^{2+}-каналов».

Препараты этой группы широко применяются для лечения ишемической болезни сердца, сердечных аритмий, гипертонической болезни. Ca^{2+}-каналы гетерогенны, и поэтому интерес представляет поиск их блокаторов с преимущественным действием на сердце и сосуды (особенно разных областей: периферических, мозга, сердца и др.). Так, верапамил оказывает более сильное влияние на ино-, хронотропную функцию сердца и на атриовентрикулярную проводимость и в меньшей степени на гладкие мышцы сосудов; нифедипин оказывает большее воздействие на гладкие мышцы сосудов и меньшее — на функцию сердца; дилтиазем в равной степени влияет на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему; нимодипин обладает избирательным цереброваскулярным действием.

В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию K^+-каналов. Среди ЛВ имеются как активаторы, так и блокаторы K^+-каналов.

Активаторы K^+-каналов участвуют в механизме их открытия и выхода ионов K^+ из клетки. Если этот процесс происходит в гладких мышцах сосудов, то развивается гиперполяризация мембраны, тонус мышц уменьшается и снижается АД. Такой механизм гипотензивного действия характерен для миноксидила.

Блокаторы K^+-каналов препятствуют их открытию и поступлению K^+ в клетки. Антиаритмический эффект амиодарона обусловлен блокадой K^+-каналов клеточных мембран миокарда.

Блокада АТФ-зависимых K^+-каналов в поджелудочной железе приводит к повышению секреции инсулина. По такому принципу действуют противодиабетические средства группы сульфонилмочевины (хлорпропамид, бутамид и др.).

Ферменты являются важной «мишенью» действия ЛВ. В медицине широко применяются группы лекарственных средств, снижающие активность определенных ферментов. Блокада фермента моноаминоксидазы приводит к снижению метаболизма катехоламинов и повышению их содержания в ЦНС. На этом принципе основано действие антидепрессантов — ингибиторов моноаминоксидазы (ниаламида, пиразидола). Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием фермента циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. В качестве гипотензивных средств используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.). Антихолинэстеразные средства, блокирующие фермент ацетилхолинэстеразу и стабилизирующие ацетилхолин, применяются для повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря) и скелетных мышц.

Транспортные системы. Лекарственные средства могут воздействовать на транспортные системы молекул, ионов, медиаторов. Транспортную функцию выполняют так называемые транспортные белки, переносящие

вышеуказанные молекулы и ионы через клеточные мембрану. Эти белки имеют «распознающие участки» — места связывания эндогенных веществ, с которыми могут взаимодействовать лекарственные средства. Блокада H^+, K^+-АТФазы секреторной мембраны париетальных клеток («протонного насоса») прекращает поступление ионов водорода в полость желудка, что сопровождается угнетением образования HCl. Такой механизм действия характерен для омепразола, пантопразола, которые применяются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин) блокируют транспортные белки, которые переносят норадреналин и серотонин через пресинаптическую мембрану нервного окончания (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина). Сердечные гликозиды блокируют Na^+, K^+-АТФазу мембран кардиомиоцитов, осуществляющую транспорт Na^+ из клетки в обмен на K^+.

Перспективной «мишенью» действия лекарственных средств являются гены. С помощью избирательно действующих ЛВ возможно оказывать прямое влияние на функцию определенных генов. Исследования в области генной фармакологии получают все более широкое развитие.

Возможны и другие «мишени», на которые могут действовать ЛВ. Так, антацидные средства действуют на HCl, нейтрализуя ее, и поэтому используются при повышенной кислотности желудочного сока (гиперацидном гастрите, язве желудка).

2.2. Виды действия лекарственных веществ

Местное действие. Развивается на месте первого контакта ЛВ с клетками и тканями (обычно это клетки кожи и слизистых оболочек). Так действует большинство ЛВ, назначаемых в форме мазей, примочек, полосканий, пластырей. Однако истинное «местное действие» встречается крайне редко, так как какое-то количество ЛВ всасывается с места нанесения в кровь и оказывает общее (системное) действие. Местное действие широко применяют в дерматологии, офтальмологии, оториноларингологии, стоматологии и анестезиологии.

Рефлекторное действие. Некоторые ЛВ способны раздражать чувствительные нервные окончания кожи, слизистых оболочек, сосудов (экстеро- и интерорецепторы), откуда начинаются рефлексы, изменяющие функцию ряда органов более или менее далеко отстоящих от места расположения рецепторов. Рефлекторное действие ЛВ осуществляется на расстоянии и реализуется посредством рефлекторной дуги.

Лекарственные вещества, раздражающие слизистые оболочки верхних дыхательных путей (раствор аммиака), рефлекторно возбуждают функцию органов дыхания. При слабом или умеренном раздражении чувствительных нервных окончаний происходит рефлекторное усиление дыхания, а при чрезмерном раздражении — рефлекторное торможение, вплоть до полной остановки дыхания.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbeo* — поглощаю). Совокупность эффектов, возникающих после всасывания или введения ЛВ в кровь. Из крови ЛВ, преодолевая гистогематические барьеры, поступает в клетки и ткани органов, в результате чего становится возможным изменение функции последних. При этом различают прямое и косвенное действия.

Прямое (*первичное*) *действие* ЛВ на сердце, сосуды, кишечник, почки и т. д. развивается при непосредственном воздействии его на клети этих органов. Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) за счет непосредственного взаимодействия их с клетками сердца; окситоцин прямо стимулирует мускулатуру матки; норадреналин суживает сосуды в результате прямого влияния на их адренорецепторы.

Косвенное (*вторичное*) *действие*. Действие, при котором ЛВ изменяет функцию данных клеток или органа посредством взаимодействия с другими клетками или органами, функционально связанными с первыми. Например, увеличение диуреза под влиянием сердечных гликозидов у больных с сердечной недостаточностью обусловлено не прямым действием на процессы реабсорбции воды в почечных канальцах, а усилением сердечных сокращений и улучшением гемодинамики.

Главное действие. Действие, ради которого применяется лекарственное средство, на которое рассчитывают врач и пациент при лечении данного заболевания. Например, лекарственный препарат фенитоин обладает противосудорожным и антиаритмическим действием. У больного эпилепсией главным действием фенитоина будет противосудорожное, а у больного с сердечной аритмией, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, — антиаритмическое.

Побочное действие. Действие лекарственного средства, которое развивается при приеме его в терапевтических дозах помимо основного. Это действие часто бывает отрицательным (см. гл. 5 «Побочное и токсическое действия лекарственных веществ»). Например, ненаркотические анальгетики могут вызвать изъязвление слизистой оболочки желудка, антибиотики из группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин и др.) — нарушать слух. Отрицательное побочное действие часто является причиной ограничения применения того или иного лекарственного средства и даже исключения его из списка лекарственных препаратов.

Избирательное (*преимущественное*) *действие*. Прямое действие лекарственного средства направлено только на один орган, и при этом не отмечается действия на другие органы. Сердечные гликозиды обладают избирательным действием на миокард, окситоцин — на матку, снотворные средства — на ЦНС.

Центральное действие. Действие, при котором фармакологический эффект обусловлен прямым влиянием на ЦНС (головной и спинной мозг). Центральное действие характерно для наркозных, снотворных, антипсихотических, анксиолитических средств.

Периферическое действие. Действие, при котором фармакологический эффект обусловлен влиянием на периферическую нервную систему и на пе-

риферические органы и ткани. Курареподобные средства расслабляют скелетные мышцы путем влияния на передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, периферические вазодилататоры расширяют кровеносные сосуды путем влияния на гладкомышечные клетки.

Обратимое действие. Действие, при котором ЛВ может быть удалено из участка связывания под влиянием ферментативных систем или в результате вытеснения другим соединением.

Необратимое действие. Развивается, как правило, в результате прочного (ковалентного) связывания ЛВ с биомолекулами. Например, ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов, и функция этого фермента восстанавливается только за счет образования новых клеток.

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Все многообразие факторов, способных влиять на действие ЛВ, можно разделить на две группы: экзогенные (внешние) и эндогенные (внутренние).

3.1. Влияние экзогенных и эндогенных факторов

К ***экзогенным факторам***, влияющим на действие ЛВ, относят физико-химические свойства ЛВ, лекарственную форму и особенности технологии ее изготовления, схемы назначения лекарственных препаратов, состояние внешней среды (время года, температуру воздуха, атмосферное давление, экологическую обстановку и т. д.).

К настоящему времени накоплено достаточно сведений о зависимости действия ЛВ от его химической структуры. Зная эту зависимость, можно синтезировать ЛВ с определенными фармакологическими свойствами.

При включении ЛВ в различные лекарственные формы должен сохраняться присущий ему характер действия. Вместе с тем, лекарственная форма и технологический процесс ее изготовления влияют на скорость выделения ЛВ, скорость поступления его в кровь и длительность действия.

В лекарственную форму включаются не только формообразующие вещества, но и различные добавки, уменьшающие неприятный вкус, местное раздражающее действие и др. С помощью различных технологических процессов могут быть созданы готовые лекарственные средства длительного действия с регулируемой скоростью выхода ЛВ, поэтому фармацевтическая технология создает наиболее благоприятные условия для действия ЛВ.

Метеорологические условия (влажность, атмосферное давление, температура, ветер) влияют на фармакологическое действие лекарственных средств. Например, эффективность действия тонизирующих и стимулирующих средств резорбтивного действия усиливается в холодную и ветреную погоду, которая оказывает через раздражение кожи рефлекторное стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС). Физическая активность (прогулки, гимнастика) и гидропроцедуры (душ, плавание) также усиливают действие стимулирующих средств, так как при движениях и раздражениях кожи происходит рефлекторное стимулирование ЦНС.

Действие лекарственных средств может изменяться при воздействии на организм ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, магнитных полей, резких колебаний температуры и других физических факторов.

Эндогенными факторами, влияющими на действие ЛВ, являются пол, возраст, состояние организма, генетические особенности и биологические ритмы.

Пол. Зависимость фармакологического действия ЛВ от пола исследована недостаточно. Имеются данные о том, что средства, угнетающие ЦНС (морфин и барбитураты), могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин и не оказывать такого действия у мужчин. В эксперименте на животных установлено, что мужские особи менее чувствительны к никотину и стрихнину, чем женские. Были отмечены также связанные с полом различия в метаболизме ряда веществ.

Возраст. Изменение действия ЛВ проявляется в основном у лиц крайних возрастных групп: новорожденных и людей старше 60 лет. В связи с этим назначение им лекарственных препаратов требует особой осторожности. Скорости фармакокинетических процессов (всасывания, транспорта, распределения, метаболизма и выведения) у детей изменены в силу того, что организм ребенка (особенно раннего возраста) находится в стадии формирования, и нервные, эндокринные и метаболические процессы у него развиты слабо. Поэтому при назначении детям ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств следует руководствоваться специальными таблицами, приведенными в справочниках. В этих таблицах приводятся дозы лекарственных препаратов для детей разного возраста. Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется *педиатрической фармакологией*.

У лиц пожилого возраста фармакокинетические процессы протекают медленно. Изменение скорости всасывания связано в основном со снижением кислотности желудочного сока, с уменьшением кровотока в кишечнике, снижением моторики и ослаблением системы активного всасывания. Распределение ЛВ у пожилых людей отличается от распределения у лиц среднего возраста за счет снижения связывания с белками плазмы крови, снижения кровотока в органах и тканях. Уменьшение с возрастом метаболизма ЛВ связано со снижением активности ферментов печени и уменьшением печеночного кровотока. Нарушение функции почек приводит к замедленному выведению ЛВ. Поэтому больным старше 60 лет дозы ЛВ следует уменьшать на 1/3–1/2. Изучением особенностей действия и применения лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста занимается *гериатрическая фармакология*, которая приобретает все большее значение, так как удельный вес лиц этих возрастных групп среди общего числа населения значительно возрос.

Состояние организма. Различные патологические состояния могут значительно изменить терапевтическую активность лекарственных средств. При заболеваниях почек, сопровождающихся почечной недостаточностью, часто наблюдаются изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Препараты, выводящиеся из организма преимущественно почками (пирацетам, дигоксин, аминогликозидные антибиотики, полимиксины) кумулируют в организме после повторных введений при обычных схемах дозирования, и можно ожидать проявления их токсического действия. При нарушении функции почек для многих препара-

тов увеличивается период полувыведения ($T_{1/2}$). Так, у лиц с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ ампициллина составляет 1,3 ч, а при почечной недостаточности — 13–20 ч.

Печень играет важную роль в элиминации многих лекарственных средств, и нарушение ее функции приводит к изменению их метаболизма и экскреции. ЛВ накапливаются в организме, что также приводит к проявлению их токсических эффектов.

Тяжелые заболевания легких и сердца приводят к существенным изменениям гемодинамики, что отражается на характере распределения ЛВ.

Скорость и полнота всасывания ЛВ в ЖКТ может изменяться при патологических процессах в его отдельных участках. При выраженной патологии желудочно-кишечного тракта происходит снижение скорости и степени всасывания ЛВ в системный кровоток.

Патологические процессы, как правило, изменяют чувствительность и реактивность организма на ЛВ. Больной организм иначе реагирует на ЛВ, чем здоровый. Изучение этих явлений в эксперименте впервые начал в 20-х годах XX века Н.П. Кравков, а затем продолжили профессора М.П. Николаев и А.Н. Кудрин. Это научное направление, изучающее действие ЛВ в условиях патологии, получило название *патологической фармакологии*. Она является научным фундаментом экспериментальной и клинической фармакотерапии. Фармакологическая реакция зависит от функционального состояния организма. Например, при угнетении ЦНС, вызванном наркозными, снотворными или токсическими веществами, чувствительность организма к возбуждающим веществам значительно уменьшается, поэтому их назначают в максимальных дозах или дозах, превышающих разовые и суточные максимальные дозы. При состоянии психомоторного возбуждения у психически больных чувствительность к средствам, тормозящим ЦНС (наркозные, снотворные, транквилизаторы), снижена, поэтому эти средства вводят больным в максимальных или близких к ним дозах.

Существенное значение имеют также физическое развитие и питание больного. Физически крепкие лица слабее реагируют на лекарственные средства, чем ослабленные, истощенные и обезвоженные больные, для которых дозы большинства препаратов приходится уменьшать в 1,5–2 раза.

Большого внимания требует назначение лекарств беременным и кормящим женщинам. Здесь следует учитывать не только измененную чувствительность женщины, но и возможность проникновения лекарства через плацентарный барьер, выделения его с молоком и вредного влияния на плод и ребенка.

Генетические факторы см. гл. 1 «Фармакокинетика».

3.2. Влияние биологических ритмов. Хронофармакология

Действие ЛВ зависит от ритмических процессов, происходящих в организме, которые, в свою очередь, связаны с периодической сменой дня и ночи, времен года.

Биологические ритмы — это периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов и явлений. Периоды ритмов приурочены к определенному времени, например — циркадианные (суточные, от лат. *circa* — около, *dies* — день) — с периодом 20–28 ч; околочасовые — от 3 до 20 ч; инфрадианные — 28–96 ч; околонедельные — 4–10 суток; околомесячные — 25–35 суток и т. д. В эти периоды меняется работа физиологических систем и органов, активность ферментов и других эндогенных веществ, что существенно влияет на действие лекарственных средств.

Известно, что в течение суток может изменяться скорость фармакокинетических процессов (всасывания, метаболизма, выведения) и, как следствие, выраженность фармакологических эффектов. Например, концентрация в крови и площадь под кривой «концентрация—время» при пероральном приеме ацетилсалициловой кислоты в 6 ч утра имеют максимальное значение, а при приеме в 23 ч — минимальное. Максимальные значения этих показателей для пропранолола приходятся при приеме его в 8 и 20 ч, а минимальные — в 14 ч.

К настоящему времени накоплен значительный опыт по дозированию лекарственных средств, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, с учетом времени наибольшей чувствительности и реактивности организма к лекарственным средствам.

Такой подход в дозировании лекарственных средств — еще один путь к повышению эффективности и безопасности лекарственных средств, повышению качества лечения.

Большое влияние на действие лекарственных средств оказывают дозирование, повторное и комбинированное применение.

3.3. Дозирование лекарственных средств

Действие лекарственных средств (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы.

Доза (от греч. *dosis* — порция) — это определенное количество ЛВ, вводимого в организм. Дозы выражают в весовых и объемных единицах. В некоторых случаях их относят к единице веса или поверхности тела: 1 г/кг, 1 мг/м^3. Жидкие лекарственные препараты измеряют столовыми, десертными или чайными ложками, а также каплями. Дозы антибиотиков, гормонов и некоторых других лекарственных средств выражают в единицах действия (ЕД).

Дозы, оказывающие лечебное действие, называются *терапевтическими*.

Терапевтические дозы делятся на подпороговые, минимальные (пороговые), средние и высшие.

Подпороговые дозы — дозы, не вызывающие видимого (регистрируемого) эффекта.

Минимальные терапевтические дозы (пороговые) вызывают минимальный терапевтический эффект. Они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.

Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие при минимуме нежелательных эффектов.

Доза, назначенная больному на один прием, называется *разовой дозой* (*pro dosi*), а доза, назначенная больному в сутки, — *суточной дозой* (*pro die*). Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть проявлений болезни варьируют в широких пределах, средние терапевтические дозы нередко выражают не одной, а двумя цифрами (например, разовая доза диклофенака натрия составляет 0,025–0,05 г).

После достижения определенного терапевтического эффекта переходят на *поддерживающие дозы* лекарственных средств, которые обычно в 1,5–2 раза меньше средних терапевтических. При длительном применении для лекарственных средств указывается доза на курс лечения (*курсовая доза*).

Высшие терапевтические дозы (*предельно допустимые*) оказывают максимальное терапевтическое действие, и при их использовании возникает риск развития побочных эффектов. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены *высшие разовые* и *высшие суточные дозы*. К назначению лекарственных средств в высших терапевтических дозах нужно относиться с большой осторожностью, поскольку это связано с риском получения серьезных побочных эффектов. Провизор не должен отпускать лекарственные средства с превышением высшей разовой и высшей суточной дозы, если в рецепте нет специального указания врача.

При использовании некоторых противомикробных средств (антибиотиков, сульфаниламидов и др.) лечение часто начинают с назначения *ударной дозы* препарата, которая является близкой или равной высшей дозе. Это делается для того, чтобы быстро создать высокую концентрацию препарата в организме.

Дальнейшее увеличение дозы может вызвать *токсический* эффект и привести к *летальному* исходу (от лат. *letum* — смерть).

В медицинской практике должны использоваться только те дозы, которые лежат в пределах *широты терапевтического действия* — диапазоне доз от минимальной терапевтической до высшей терапевтической дозы. Чем больше широта терапевтического действия, тем лекарственное средство безопаснее, поскольку это позволяет врачу свободно варьировать дозу в соответствии с конкретными задачами лечения, не опасаясь появления токсических реакций.

Безопасность препарата характеризует также *терапевтический индекс* (*ТИ*), определение которого проводят на экспериментальных животных:

$$\text{ТИ} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}},$$

где LD_{50} — доза, вызывающая гибель 50% животных; ED_{50} — доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% животных.

Чем больше значение терапевтического индекса, тем безопаснее лекарственное средство.

Величина фармакологического эффекта зависит от концентрации ЛВ в организме, которая при прочих равных условиях определяется массой тела. В связи с этим дозы ЛВ для детей всегда меньше, чем для взрослых. *Дозы для детей* (А) рассчитываются по весу и возрасту:

$$A = \frac{\text{Доза для взрослого} \times \text{Вес ребенка}}{70\ \text{кг}},$$

$$A = \frac{\text{Доза для взрослого} \times \text{Возраст ребенка}}{24\ \text{года}}.$$

Геронтологическим больным дозы лекарственных средств уменьшают на 1/2–1/3 от дозы взрослого, поскольку в этом возрасте процессы метаболизма и выведения ЛВ замедлены и терапевтические концентрации их в организме создаются при введении меньших доз.

Доза определяет также и характер эффекта. Так, фенобарбитал в малых дозах оказывает седативное действие, в средних — снотворное и противосудорожное, в больших дозах может вызвать наркоз.

3.4. Повторное введение лекарственных веществ

Повторные введения одного и того же лекарственного средства в постоянной дозе могут приводить к количественному (увеличение или уменьшение) и качественному изменению фармакологического эффекта.

Среди явлений, наблюдаемых при повторных введениях лекарственных средств, различают кумуляцию, сенсибилизацию, привыкание и лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — увеличение, скопление) — накопление в организме фармакологически активного вещества или вызываемых им эффектов.

Если при каждом новом введении ЛВ его концентрация в крови и/или тканях увеличивается по сравнению с предыдущим введением, то такое явление называется *материальной кумуляцией*. Накапливаться при повторных введениях могут ЛВ, которые медленно разрушаются и медленно выводятся из организма, а также ЛВ, которые прочно связываются с белками плазмы крови, например снотворные средства из группы барбитуратов, сердечные гликозиды из группы наперстянки.

При патологии печени и почек выделение определенных ЛВ из организма замедляется, они могут накапливаться и вызывать токсические эффекты. При заболеваниях печени кумулируют ЛВ, разрушающиеся в печени. При заболеваниях почек накапливаются ЛВ, выводимые с мочой. В связи с этим у больных с недостаточной функцией печени и почек дозы ЛВ нужно снижать или увеличивать интервалы между введениями. Например, у больных с почечной недостаточностью дозу дигоксина снижают в 2 раза.

В тех случаях, когда явление кумуляции не учитывается, при повторных введениях суммарная действующая доза очень быстро может превысить высшую терапевтическую дозу, что приведет к развитию токсических эффектов.

Если при повторных введениях ЛВ наблюдается увеличение эффекта без повышения его концентрации в крови и тканях, такое явление называется *функциональной кумуляцией*. Такой вид кумуляции имеет место при повторных приемах алкоголя. При развитии алкогольного психоза (белая горячка) у восприимчивых лиц развиваются бред и галлюцинации в то время, когда этиловый спирт уже разрушился в процессе метаболизма. Кумуляция фармакологических эффектов также характерна для ингибиторов МАО.

Сенсибилизация. В основе этого явления лежат иммунные механизмы. Многие ЛВ образуют комплексы с белками плазмы крови, которые при определенных условиях приобретают антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и сенсибилизацией. Повторное введение тех же ЛВ в сенсибилизированный организм проявляется аллергическими реакциями. Часто такие реакции возникают при повторных введениях антибиотиков группы пенициллина, новокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

Привыкание (толерантность, устойчивость, резистентность) — уменьшение фармакологических эффектов ЛВ при повторных введениях одной и той же дозы. Привыкание может быть обусловлено изменением фармакокинетики ЛВ (уменьшением всасывания, увеличением активности процессов метаболизма и выведения), а также снижением чувствительности рецепторов и/или уменьшением их плотности. Привыкание к лекарственным препаратам может развиться в период от нескольких дней до нескольких месяцев. В случае развития привыкания для получения необходимого фармакологического эффекта необходимо увеличение дозы, что может привести к развитию побочных эффектов. В связи с этим для продолжения лечения назначают препараты аналогичного действия, но из других химических групп. Например, снотворные из группы барбитуратов заменяют на снотворные из группы бензодиазепина.

Частным случаем привыкания является *тахифилаксия* (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита) — быстрое развитие привыкания на повторные введения препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин). Хорошо известна тахифилаксия к эфедрину, которая обусловлена истощением запасов медиатора норадреналина в постганглионарных окончаниях симпатических нервов. С каждым последующим введением эфедрина количество выделяющегося в синаптическую щель норадреналина уменьшается, и гипертензивный эффект на второе или третье введение снижается.

Другим частным случаем привыкания является *митридатизм* — постепенное развитие нечувствительности к действию лекарственных средств и ядов, возникающее при длительном их применении сначала в очень малых, а затем в возрастающих дозах. Согласно легенде, правитель Бо-

спорского царства Митридат приобрел таким образом нечувствительность ко многим ядам.

***Лекарственная зависимость* (*пристрастие*)** — настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного лекарственного средства.

Вначале прием связан с целью повторного получения состояния эмоциональной расторможенности, психофизической стимуляции, эйфории, для устранения тягостных переживаний и ощущений, достижения состояния благополучия и комфорта, для получения новых ощущений при развитии галлюцинаций.

Однако через определенное время потребность в повторном приеме становится непреодолимой.

Различают психическую и физическую лекарственную зависимости.

Психическая лекарственная зависимость характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом при лишении препарата.

Физическая лекарственная зависимость характеризуется объективным расстройством функций внутренних органов и целых физиологических систем, вплоть до летального исхода, а также эмоциональным дискомфортом.

Развитие тяжелых соматических нарушений у больного при лишении вещества называется *синдромом абстиненции* (от лат. *abstinentia* — воздержание).

Лекарственная зависимость часто сочетается с привыканием, поэтому для получения эйфории требуются все большие дозы вещества.

Лекарственная зависимость развивается к опиоидным анальгетикам — морфину, тримеперидину (промедолу); к психостимуляторам — амфетамину (фенамину); к барбитуратам, бензодиазепинам, спирту этиловому, а так же к другим веществам, которые лекарственными средствами не являются, — героину, LSD-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты), индийской конопле (анаша, гашиш, план, марихуана), кокаину, никотину.

LSD-25 вызывает психическую зависимость и привыкание. Кокаин, психостимуляторы, индийская конопля и никотин вызывают преимущественно психическую зависимость. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает в случае сочетания психической, физической зависимостей и привыкания, то есть полной триады. Она характерна для опиоидов, барбитуратов, бензодиазепинов, алкоголя.

Использование веществ с целью получения одурманивающего действия называется *токсикоманией*.

Наркомания является частным случаем токсикомании, когда для одурманивающего действия используется вещество, отнесенное к перечню наркотических или психотропных средств, а также их прекурсоров, подлежащих контролю.

Во всем мире профилактика и лечение лекарственной зависимости, токсикомании и наркомании являются серьезной государственной проблемой.

3.5. Комбинированное применение лекарственных веществ

Обычно комбинации лекарственных средств составляются с целью получения более выраженного фармакологического эффекта одного или каждого из компонентов. При рациональном сочетании удается уменьшить дозы действующих ЛВ, в результате чего нежелательные побочные эффекты уменьшаются или не проявляются.

Лекарственные средства комбинируют также с целью устранения нежелательных эффектов. Например, для предупреждения нейротоксического действия изониазида дополнительно назначают витамин B_6; для предупреждения кандидозов при лечении антибиотиками широкого спектра действия — нистатин; для предупреждения гипокалиемии при лечении салуретиками — калия хлорид.

Вместе с тем, лекарственные средства могут назначаться одновременно для лечения различных заболеваний, но действовать при этом в одном или противоположном направлениях на клетки, ткани и органы. Поэтому одновременное назначение нескольких лекарственных средств вызывает фармакологический эффект, отличающийся от фармакологического эффекта при применении каждого из них в отдельности. Основным итогом комбинированного применения ЛВ является количественное изменение их эффектов — увеличение или снижение. При этом могут возникать два явления: синергизм и антагонизм.

Синергизм (от греч. *syn* — вместе, *erg* — работа) — однонаправленное действие двух или нескольких ЛВ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого в отдельности.

Если ЛВ действуют на одни и те же структурно-функциональные элементы клеток и тканей, то такой синергизм называется *прямым*. Если ЛВ действуют на разные структурно-функциональные элементы, то такой синергизм называется *косвенным*.

Синергизм ЛВ проявляется в двух формах: суммировании и потенцировании эффектов.

Суммирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект равен сумме эффектов отдельных компонентов комбинации ЛВ. Суммирование наблюдается при введении в организм ЛВ, влияющих на одни и те же элементы (рецепторы, клетки и др.). Например, суммируется сокращение гладкой мускулатуры сосудов и повышение АД под действием комбинации норадреналина и фенилэфрина (мезатона), оба препарата возбуждают α-адренорецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркозных средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки.

Потенцирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов отдельных компонентов комбинации ЛВ. Потенцирование возникает при введении в организм ЛВ, действующих в одном направлении на разные элементы. Например, нейролептик хлорпромазин (аминазин) потенцирует

действие средств для наркоза. В этом случае торможение различных отделов ЦНС приводит к значительному увеличению действия.

Явление синергизма часто используется в медицинской практике, так как позволяет получить желаемый фармакологический эффект при назначении нескольких лекарственных средств, дозы которых меньше стандартных. При этом риск появления нежелательных побочных эффектов уменьшается.

Антагонизм (от греч. *anti* — против, *agon* — борьба) — уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного препарата другим.

Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций лекарственных средств.

Различают следующие виды антагонизма.

Прямой функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда ЛВ оказывают противоположные (разнонаправленные) действия на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, функциональными антагонистами являются стимуляторы и блокаторы β-адренорецепторов, стимуляторы и блокаторы М-холинорецепторов. Частным случаем прямого антагонизма является *конкурентный* антагонизм. Он имеет место в тех случаях, когда ЛВ имеют близкую химическую структуру и между ними происходит конкуренция за связь с рецептором. Так, конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков является налоксон.

Некоторые лекарственные средства имеют химическую структуру, сходную с метаболитами микробных и опухолевых клеток, и вступают с ними в конкурентную борьбу за влияние на одно из звеньев биохимического процесса (синтез белка). Их называют *антиметаболитами*. Замещая один из элементов в цепочке биохимического синтеза, антиметаболиты нарушают его, и размножение микроорганизмов и опухолевых клеток прекращается. Например, сульфаниламиды являются конкурентными антагонистами парааминобензойной кислоты в микробной клетке, метотрексат — конкурентным антагонистом фолиевой кислоты в опухолевой клетке.

Косвенный функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда ЛВ оказывают противоположные влияния на работу какого-либо органа, и при этом их действие реализуется посредством разных механизмов. Например, косвенными антагонистами в отношении действия на гладкомышечные органы являются ацеклидин (повышает тонус гладкомышечных органов за счет возбуждения М-холинорецепторов) и папаверин (снижает тонус гладкомышечных органов за счет прямого миотропного действия).

Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия ЛВ — адсорбции одного ЛВ на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы. Например, адсорбция ЛВ и токсинов на поверхности активированного угля. Физический антагонизм применяется при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ.

Химический антагонизм наступает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или неактивные комплексы. Химически действующие антагонисты называются *антидотами*. Они способны при внутривенном введении инактивировать токсины, попавшие в кровь. Например, при отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца применяется натрия тиосульфат, в результате химической реакции с которым образуются неядовитые сульфиды. Действие друг друга нейтрализуют кислоты и щелочи. При передозировке или отравлении сердечными гликозидами применяют унитиол, который образует с ними неактивные комплексные соединения. При передозировке гепарина вводят протамина сульфат, катионные группы которого связываются с анионными центрами гепарина, нейтрализуя его антикоагулянтное действие.

При назначении одного или нескольких лекарственных средств нужно убедиться в отсутствии между ними антагонистического действия, которое исключает их одновременное применение.

3.6. Взаимодействие лекарственных веществ при их одновременном применении

Для профилактики и лечения заболеваний лекарственные средства назначаются в различных сочетаниях, причем больной может получать одновременно или последовательно несколько препаратов.

При одновременном назначении нескольких лекарственных средств врач и провизор сталкиваются с проблемой взаимодействия ЛВ, что часто приводит к изменению скорости наступления фармакологического эффекта, его выраженности, продолжительности, а также к появлению нежелательных отрицательных явлений.

Если в результате комбинированного применения лекарственных средств можно получить более выраженный терапевтический эффект, уменьшить или предупредить отрицательные эффекты, то такое сочетание лекарственных препаратов является рациональным и терапевтически целесообразным.

Напротив, если результатом одновременного применения нескольких лекарственных средств будет ослабление, отсутствие, извращение терапевтического эффекта или появление нежелательного отрицательного действия, то такие сочетания лекарственных препаратов называют нерациональными, терапевтически нецелесообразными или несовместимыми. Необоснованное назначение нескольких лекарственных средств получило название *полипрагмазии*.

Взаимодействие лекарственных средств можно разделить на две группы:

1. Фармацевтическое взаимодействие возникает до введения лекарственных средств в организм, то есть на стадии приготовления, хранения или смешивания препаратов в одном шприце. С одной стороны, этот вариант взаимодействия может быть использован для обеспечения стабильно-

сти, стерильности и других необходимых свойств ЛВ. С другой стороны, фармацевтическое взаимодействие, приводящее к невозможности дальнейшего использования препаратов, называется фармацевтической несовместимостью. Причинами такой несовместимости могут быть химическое взаимодействие ЛВ с образованием неактивных или токсических соединений, ухудшение растворимости ЛВ, коагуляция коллоидных систем, расслоение эмульсий, отсыревание и расплавление порошков, адсорбция одного ЛВ на поверхности другого и др. В результате таких явлений образуются осадки, изменяются цвет, запах, консистенция лекарства. Подобные нерациональные рецептурные прописи известны провизорам. Поэтому такие прописи либо не изготавливаются, либо осуществляется их фармацевтическая коррекция, в результате чего больной получает качественно приготовленное лекарство.

*2. **Фармакологическое взаимодействие*** ЛВ происходит после введения их в организм больного. В результате такого взаимодействия изменяется фармакологический эффект одного или нескольких препаратов, введенных одновременно.

Различают два типа фармакологического взаимодействия — фармакокинетический и фармакодинамический.

Фармакокинетический тип взаимодействия проявляется на этапах всасывания, транспорта, распределения, метаболизма и выведения ЛВ. При этом могут изменяться один или несколько фармакокинетических параметров. В результате фармакокинетического взаимодействия чаще всего изменяется концентрация активной формы ЛВ в крови и тканях, и как следствие этого, конечный фармакологический эффект.

1. *Взаимодействие ЛВ при всасывании из ЖКТ.*

При одновременном нахождении нескольких ЛВ в просвете желудка и тонкого кишечника могут изменяться полнота и скорость всасывания или оба показателя одновременно. Причины таких изменений разнообразны:

а) *Изменение pH среды.* Большинство ЛВ всасываются из ЖКТ в кровь по механизму простой диффузии. Таким путем всасываются липофильные и неионизированные молекулы ЛВ. Многие ЛВ являются слабыми основаниями или слабыми кислотами, и степень их ионизации зависит от pH среды. При изменении pH среды желудка или кишечника можно изменить степень ионизации молекул, а отсюда и их всасывание. Например, антацидные средства, повышая pH желудочного содержимого, замедляют всасывание слабокислых соединений (антикоагулянтов непрямого действия, дигоксина, барбитуратов, ранитидина), ослабляя тем самым их фармакологический эффект.

б) *Образование трудновсасывающихся комплексов.* Лекарственные средства, обладающие адсорбционными свойствами (уголь активированный), анионобменные смолы (холестирамин), а также тетрациклины образуют с лекарственными средствами комплексы, которые практически не всасываются из ЖКТ.

в) *Изменение перистальтики ЖКТ.* Стимуляция перистальтики кишечника под влиянием холиномиметических, антихолинэстеразных, сла-

бительных средств и связанное с ними ускорение продвижения содержимого по кишечнику снижают всасывание дигоксина, кортикостероидов. Блокатор М-холинорецепторов атропин, напротив, замедляет опорожнение желудка и усиливает всасывание дигоксина.

2. *Взаимодействие ЛВ в процессе связывания с транспортными белками плазмы крови.*

Поступив в системное кровообращение, многие ЛВ обратимо связываются с белками плазмы крови. На этом этапе может происходить взаимодействие ЛВ, в основе которого лежит конкурентное вытеснение одного ЛВ другим из комплекса с белком. Так, ацетилсалициловая кислота (аспирин) вытесняет толбутамид (бутамид) из комплекса с белком, в результате чего концентрация свободных молекул толбутамида увеличивается и его гипогликемический эффект усиливается.

3. *Взаимодействие ЛВ в процессе метаболизма.*

Метаболизм ЛВ осуществляется микросомальными ферментами печени. Некоторые ЛВ способны изменять их активность. Индуцируют (повышают) активность ферментов печени фенобарбитал, рифампицин, дифенин. На их фоне метаболизм дигоксина, доксициклина, варфарина повышается, что приводит к их быстрой инактивации и снижению терапевтического эффекта. Ингибируют (уменьшают) активность ферментов печени левомицетин, циметидин. В этом случае метаболизм толбутамида, варфарина снижается, их эффекты усиливаются и может появиться ряд нежелательных эффектов. Некоторые ЛВ влияют на активность немикросомальных ферментов. Так, аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу, которая участвует в метаболизме меркаптопурина, и токсические эффекты последнего на систему кроветворения резко возрастают.

4. *Взаимодействие ЛВ в процессе выведения из организма.*

Основной орган выведения ЛВ и их метаболитов — почки. Показатель pH мочи играет большую роль в экскреции ЛВ. Он регулирует степень ионизации молекул, а ионизация определяет их реабсорбцию, то есть обратное всасывание в почечных канальцах. При кислом значении pH мочи (на фоне аммония хлорида) увеличивается выведение слабощелочных препаратов кофеина, морфина, эритромицина), поэтому их действие укорачивается и уменьшается. При щелочном значении pH мочи (на фоне натрия гидрокарбоната) ускоряется выведение слабых кислот (барбитуратов, бутадиона, тетрациклина, сульфаниламидов), и их эффекты снижаются.

Фармакодинамический тип взаимодействия ЛВ проявляется в процессе реализации их фармакологических эффектов. Чаще всего такое взаимодействие наблюдается при одновременном применении агонистов и антагонистов в отношении соответствующих рецепторов. Например, блокатор β-адренорецепторов пропранолол снижает или полностью устраняет действие стимулятора β-адренорецепторов фенотерола.

Симпатолитик резерпин ослабляет действие симпатомиметика эфедрина, поскольку оказывает противоположное влияние на выделение норадреналина из окончаний адренергических нервов.

К ослаблению эффектов приводит одновременное применение лекарственных препаратов, действующих противоположным образом на системы организма. Например, угнетающих (снотворные, седативные) и стимулирующих (психомоторные стимуляторы) ЦНС.

К усилению действия приводит одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих один и тот же эффект, например антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин) и препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами (ацетилсалициловая кислота).

Имея четкие представления о видах взаимодействия лекарственных средств, провизор может корректировать нежелательные последствия для больного при одновременном приеме двух или нескольких лекарственных препаратов. Для этого есть следующие возможности:

— принимать лекарственные препараты не одновременно, а с интервалами в 30–40–60 мин;

— заменить один из лекарственных препаратов на другой;

— изменить режим дозирования препаратов: изменить дозу и интервалы между введениями;

— отменить один из препаратов (если первые три действия не устраняют негативных последствий взаимодействия одновременно назначенной комбинации препаратов).

ГЛАВА 4

ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ. ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Фармакопрофилактика — предупреждение болезней с помощью лекарственных средств. С профилактической целью применяют антисептические и дезинфицирующие лекарственные средства (для предупреждения распространения инфекционных заболеваний), витаминные препараты (для профилактики гиповитаминозов), препараты йода (для профилактики эндемического зоба) и др.

Фармакотерапия — лечение болезней с помощью лекарственных средств. Для будущих провизоров фармакотерапия соответствует учебной дисциплине «Клиническая фармакология» и является следующей после общей и частной фармакологии ступенью в освоении науки о взаимодействии лекарственных средств с живыми организмами.

Использование лекарственных средств для предупреждения и лечения болезней основывается на знании причин и условий возникновения, механизмов развития, внешних проявлений болезней.

Различают следующие виды фармакотерапии.

Этиотропная терапия (от греч. *aethia* — причина, *tropos* — направление) направлена на устранение или ограничение причины болезни. Так, причиной инфекционных заболеваний являются патогенные микроорганизмы, отравлений — токсины. Лекарственные средства, устраняющие причину болезни, называются *этиотропными*. К ним относятся химиотерапевтические средства, подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов, антидоты, связывающие токсические вещества в прочные неактивные комплексы. Однако первопричина многих заболеваний медицине до сих пор не известна, и поэтому не разработаны лекарственные средства, способные устранить ее.

Патогенетическая терапия (от греч. *pathos* — болезнь, *genesis* — происхождение) направлена на ограничение или устранение механизмов развития болезней. Лекарственные препараты, применяемые с этой целью, называются *патогенетическими*. К ним относится большинство лекарственных средств. Так, противогистаминные средства устраняют действие гистамина, выделяющегося при аллергической реакции, но они не прекращают контакта организма с аллергеном и не подавляют самой аллергической реакции. Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности, но не устраняют причин, вызвавших ее. Патогенетическими являются гипотензивные, спазмолитические, противоэпилептические средства.

Симптоматическая терапия направлена на ограничение или устранение отдельных проявлений болезни (симптомов), а применяемые с этой целью лекарственные средства называются *симптоматическими*.

Эти препараты не оказывают влияния на причину и механизмы развития болезни, но устраняют очень тягостные для больного симптомы. В качестве примеров можно привести назначение болеутоляющих и жаропонижающих лекарственных средств при болях и лихорадке различного генеза, противокашлевых средств при кашле.

Заместительная терапия направлена на восполнение недостатка эндогенных веществ в организме. С этой целью применяют хлористоводородную кислоту и ферментные препараты при недостаточной функции пищеварительных желез; гормональные препараты при гипофункции эндокринных желез; витаминные препараты при гиповитаминозах. Препараты заместительной терапии не влияют на причину болезни, но уменьшают или устраняют течение патологического процесса и поэтому могут обеспечить нормальное существование организма в условиях дефицита того или иного необходимого ему вещества.

ГЛАВА 5

ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Целью применения лекарственных веществ является получение определенного профилактического или лечебного эффекта. Такой эффект называется *основным* (главным). Например: антибиотики могут предупреждать инфекционные осложнения хирургической операции; анальгетики назначают для устранения боли и т. д.

Эффекты ЛВ, не являющиеся основными, называются *побочными*. Иногда побочные эффекты могут быть полезными, например увеличение диуреза и уменьшение отеков на фоне применения сердечных гликозидов. Нежелательные побочные эффекты сопровождают применение практически всех известных ЛВ, частота их возникновения достигает 10–20%. В большинстве случаев они известны и ожидаемы, обычно слабо выражены и исчезают после прекращения приема или снижения частоты введения и дозы. Но есть и такие эффекты, которые могут приводить к существенным осложнениям, переходящим в «*лекарственную болезнь*» (1–7% случаев). Точное соблюдение предписаний врача и требований инструкции к препарату во многих случаях позволяют избежать выраженного побочного действия.

Осложнения лекарственной терапии могут развиться через несколько секунд и минут (особенно при внутривенном и ингаляционном введении ЛВ), через несколько часов (при приеме препаратов внутрь) и даже через несколько дней и месяцев. Они могут быть кратковременными (несколько минут и часов), средней продолжительности (несколько дней) и длительными (несколько недель, месяцев, лет), и проявляться от кратковременного небольшого дискомфорта со стороны различных органов до серьезных нарушений их функции, заканчивающихся летальным исходом.

При выявлении опасных для жизни побочных эффектов (не указанных в аннотации на препарат, повлекших временную нетрудоспособность или госпитализацию пациента), а также любых побочных явлений, связанных с приемом нового лекарственного средства (при его клинических испытаниях), провизор обязан оказать неотложную доврачебную помощь, заполнить «Карту-извещение регистрации побочных реакций» установленной формы и известить руководство аптечного учреждения и лечащего врача; в иных случаях — рекомендовать обратиться к врачу.

Побочное действие является следствием фармакодинамики ЛС и возникает его при применении в терапевтических дозах. Психостимуляторы могут вызвать длительную бессонницу, блокаторы М-холинорецепторов — сухость во рту, нарушение зрения и т. д. Зная фармакокинетику и фар-

макодинамику ЛВ, можно предвидеть побочное действие, избежать или уменьшить его снижением дозы или назначением других препаратов.

Токсическое действие ЛС развивается при поступлении в организм токсических доз вещества (передозировке). При абсолютной передозировке (введении ЛВ с абсолютным превышением разовых, суточных и курсовых доз) в крови и тканях создаются чрезмерно высокие его концентрации. Токсическое действие наблюдается также в результате относительной передозировки ЛВ, возникающей при назначении средних терапевтических доз больным со сниженной дезинтоксикационной функцией печени или выделительной функции почек, длительном лечении веществами, способными к кумуляции. В этих случаях ЛВ может оказывать токсическое действие на определенные органы и системы, например: на жизненно важные центры продолговатого мозга — остановка дыхания (опиаты); сердце — нарушение проведения возбуждения по проводящей системе (сердечные гликозиды); печень — нарушение функции и некроз (парацетамол); почки — отложение кристаллов, раздражающих почечные канальцы (сульфаниламиды); систему кроветворения — лейкопения, агранулоцитоз (метамизол натрия).

ЛС, назначаемые беременным женщинам, могут оказывать отрицательное влияние на развитие плода и приводить к врожденным аномалиям.

Эмбриотоксическое действие (от греч. *embryon* — зародыш) ЛС развивается в первые 12 недель после оплодотворения. На ранних стадиях беременности (1–3 неделя) оно является следствием токсического действия ЛВ на зиготу и бластоцист в просвете фаллопиевых труб и матки (до имплантации), и на процесс имплантации зародыша в матку. При этом развитие эмбриона и процесс имплантации нарушаются, и беременность не развивается. Эмбриотоксическое действие могут оказывать гормоны (эстрогены, гестагены), антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил), антимитотические средства (колхицин). Если гибели эмбриона не происходит, эмбриотоксическое действие приводит к тератогенному эффекту.

Тератогенное действие (от греч. *teras* — урод) развивается с 4 по 8 неделю беременности. В это время происходит формирование скелета и закладка внутренних органов плода. Поэтому применение ЛВ может привести к аномалиям развития его скелета и внутренних органов.

Примером тератогенного действия ЛВ может служить так называемая «талидомидная катастрофа» в Западной Европе, Америке и Австралии, когда прием женщинами в ранние сроки беременности снотворного препарата талидомида приводил к возникновению врожденных уродств у новорожденных. При этом чаще всего возникали аномалии развития конечностей — фокомелия (от греч. *phoke* — тюлень, *melos* — конечность). Тератогенное действие могут оказывать противоопухолевые средства — антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), пероральные контрацептивы (их прием следует прекратить за несколько месяцев до планируемой беременности), спирт этиловый. Применение андрогенов ведет к маскулинизации плода женского пола, тетрациклинов — к накоплению этих препаратов в костях плода и нарушению их развития.

Фетотоксическое действие (от греч. *fetus* — плод) является следствием специфического влияния ЛВ на плод со сформированными внутренними органами и физиологическими системами. Антикоагулянты могут снижать свертывающую активность крови и провоцировать кровотечения у новорожденного, производные сульфонилмочевины — гипогликемию; алкоголь, наркотики, снотворные и транквилизаторы — угнетение ЦНС.

Поскольку ЛС способны вызывать гибель эмбриона и аномалии развития плода, применение их беременными женщинами должно находиться под строгим контролем.

Мутагенное действие (от лат. *mutatio* — изменение, и греч. *genos* — род) — это способность ЛВ вызывать изменение генетического аппарата клеток.

Канцерогенное действие (от лат. *cancer* — рак) — способность ЛВ вызывать развитие злокачественных новообразований.

При создании лекарственных препаратов и внедрении их в медицинскую практику исключают их эмбриотоксическое, тератогенное, фетотоксическое, мутагенное и канцерогенное действия.

Дисбактериоз — нарушение естественного состава микрофлоры слизистых оболочек. Это состояние развивается в результате гибели полезной микрофлоры под токсическим влиянием противомикробных средств широкого (стерилизующего) спектра действия. На фоне угнетения полезной микрофлоры и иммунитета размножаются грибы рода *Candida*. Для профилактики и лечения кандидозов одновременно с антибиотиками применяют противогрибковые средства (нистатин), а также препараты, содержащие лиофилизированные бифидо- и лактобактерии (Бифидумбактерин, Линекс и др.).

Аллергические реакции (от греч. *allos* — другой, *ergon* — действие) возникают при нарушении иммунных механизмов. ЛВ в этом случае играют роль антигенов (аллергенов). Аллергические реакции разнообразны по своему характеру и тяжести: от легких кожных проявлений до анафилактического шока.

Идиосинкразия чаще всего является ферментопатией и имеет наследственное происхождение. Примером является гемолитическая анемия после введения противомалярийных средств (хинина, примахина) при генетически обусловленной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. гл. 1 «Фармакокинетика»).

К отрицательному побочному действию лекарственных средств относятся привыкание и лекарственная зависимость (см. гл. 3 п. 3.4 «Повторное введение лекарственных веществ).

Раздражающее действие. Одним из частых побочных действий многих лекарственных средств является раздражающее действие на кожу и слизистые. Так, ацетилсалициловая кислота может вызвать изъязвление слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (*ульцерогенное действие*).

РАЗДЕЛ II

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА АФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Периферическая нервная система включает в себя нервные волокна, возбуждение по которым передается от органов и тканей в ЦНС (афферентное звено), и нервные волокна, проводящие возбуждение из ЦНС к органам и тканям (эфферентное звено). К афферентной иннервации относятся высокочувствительные нервные окончания (рецепторы), расположенные на поверхности органов, тканей, и воспринимающие различные внешние стимулы. Афферентные нервные окончания инициируют процессы ощущения: болевого, тактильного, температурного, а также обоняния и вкуса.

Лекарственные средства, угнетающие афферентную систему, могут оказывать свое действие, понижая чувствительность окончаний нервных волокон, и/или предохраняя их от воздействия раздражающих факторов, и/или угнетая проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

Лекарственные средства, стимулирующие афферентную систему, как правило, избирательно возбуждают чувствительные нервные окончания.

ГЛАВА 6

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ

К фармакологическим веществам, угнетающим чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) относятся: местноанестезирующие средства, вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства (табл. 6.3). Местные анестетики оказывают фармакологическое действие путем прямого взаимодействия с нервами и их окончаниями. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства предохраняют окончания чувствительных нервов от воздействия на них различных раздражающих веществ благодаря защитным покрытиям, ограничивающим контакты с чувствительными нервными окончаниями.

6.1. Местноанестезирующие средства

Местноанестезирующие средства (местные анестетики) — это лекарственные средства, которые при прямом контакте с окончаниями чувствительных (афферентных) нервов и нервными волокнами вызывают в них прекращение образования нервных импульсов и их проведения. Применяют для развития местной анестезии (от греч. *aesthesis* — боль, ощущение; *an* — приставка отрицания) путем нанесения растворов или мазей на слизистые оболочки, а также путем введения растворов в нервные стволы, окружающие их ткани или спинномозговую жидкость.

Структура большинства анестетиков содержит три основных фрагмента: ароматическую структуру, промежуточную цепочку и аминогруппу. Ароматическая структура липофильна, аминогруппа гидрофильна. Средняя часть молекулы обычно представляет собой алифатическую цепочку, построенную по типу сложных эфиров или амидов. Судя по структуре анестетиков, можно предположить, что в их взаимодействии с мембраной нервных волокон участвуют как полярные (аминогруппа), так и неполярные липофильные (ароматические) группировки. Амиды не подвергаются гидролизу под влиянием широко распространенных в тканях эстераз, поэтому оказывают более продолжительное анестезирующее действие, чем сложные эфиры.

Местноанестезирующие средства по химическому строению делят на две основные группы:

- *Сложные эфиры*: дикаин, кокаин, бензокаин, прокаин.
- *Замещенные амиды кислот*: лидокаин, артикаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин, тримекаин.

Химические структуры местноанестезирующих средств:

Тетракаин

Прокаин

Бензокаин

Сложные эфиры

Лидокаин

Бупивакаин

Артикаин

Замещенные амиды кислот

Действие местных анестетиков обратимое, так как они достаточно быстро разрушаются и выводятся с током крови, после этого функция чувствительных окончаний и нервных волокон полностью восстанавливается.

При введении местных анестетиков в ткани и окружающие нервы вначале тормозится деятельность чувствительных нервных проводников, а за-

тем через некоторое время прекращается проводимость нервных импульсов и по двигательным проводникам. Усиливают анестезирующий эффект местных анестетиков α_1-адреномиметики (эпинефрин, норэпинефрин), которые суживают сосуды, замедляют абсорбцию и повышают концентрацию анестетика в месте введения. С целью увеличения продолжительности местноанестезирующего действия к растворам местных анестетиков добавляют 0,1% раствор адреналина гидрохлорида, из расчета 1 капля раствора адреналина на 1 мл раствора местноанестезирующего средства.

Механизм действия местных анестетиков: понижают проницаемость мембраны для ионов натрия за счет блокады натриевых каналов внутриклеточных мембран нервных волокон, препятствуют образованию потенциала действия и, следовательно, проведению импульсов по нервному волокну. Вызывают обратимую локальную потерю болевой чувствительности.

Большинство местных анестетиков являются слабыми основаниями и при pH = 7,4 находятся в основном в ионизированной (протонной) форме. Местные анестетики проникают в нервные волокна в неионизированной (липофильной) форме, но внутри аксона могут превращаться в ионизированные молекулы. Неионизированные (гидрофобные) анестетики проникают через мембрану аксона и блокируют натриевые каналы с внутренней стороны мембраны. Ионизированные (гидрофильные) местные анестетики, проникая через открытые натриевые каналы, вызывают блокирующий эффект внутри нервного волокна (рис. 6.1).

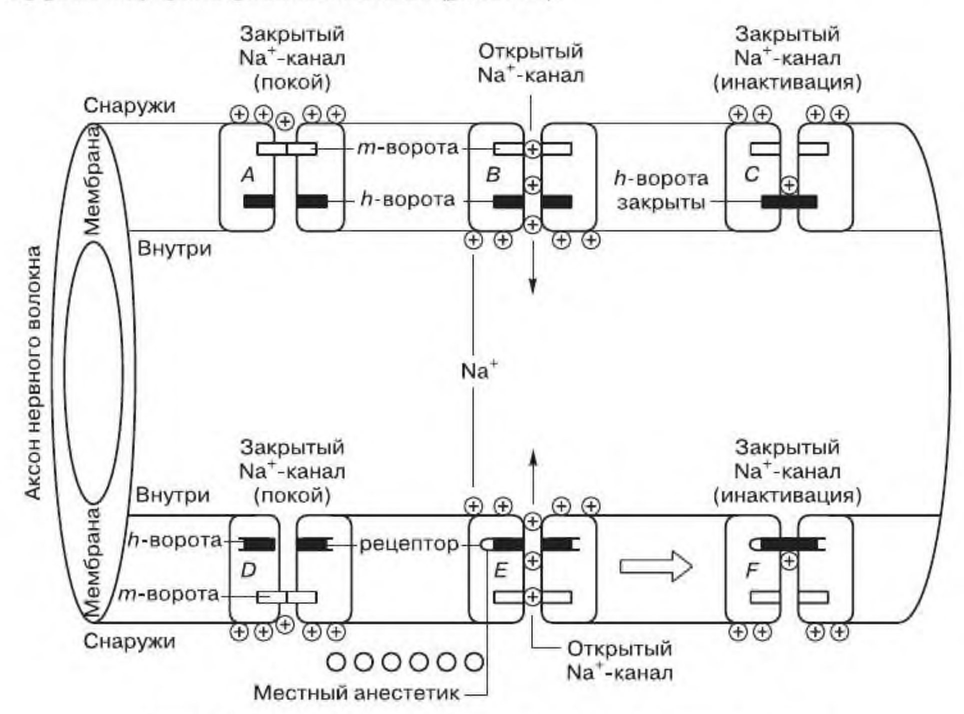


Рис. 6.1. Схема натриевого канала в клетках нервного волокна

Различают следующие виды местного обезболивания в зависимости от способа и целей применения анестетиков:

Поверхностная анестезия (терминальная, концевая, аппликационная) наступает в том случае, когда препарат наносят на поверхность ткани (слизистые оболочки) и он проникает через нее в окончания чувствительных нервов. На неповрежденной тканевой поверхности терминальная анестезия трудноосуществима, так как эпидермис представляет собой непреодолимый барьер для местных анестетиков. При анестезии сначала утрачивается болевая чувствительность, а затем возникает ощущение холода, тепла и, наконец, утрачивается тактильная чувствительность. Для проведения поверхностной анестезии используются такие анестезирующие средства, которые легко проникают через поверхностные слои слизистых оболочек и, следовательно, достигают чувствительных нервных окончаний и вызывают их блокаду. Поверхностную анестезию проводят на слизистых оболочках и на раневых поверхностях, применяют в виде раствора, крема, мази, геля и аэрозоля. Поверхностную анестезию применяют для обезболивания конъюнктивы и роговицы глаза при диагностических или оперативных вмешательствах, при операциях в полости носа, зева, гортани, пищевода, бронхах и при цистоскопии. К этому методу анестезии прибегают также для устранения болей при ожогах или язвенной болезни.

Инфильтрационная анестезия (послойная) — очень широко распространенный метод местной анестезии, достигается путем послойного пропитывания тканей раствором анестезирующего вещества в области операции. При этом анестезирующее вещество действует на чувствительные нервные окончания и на нервные проводники, лежащие в инфильтрируемых тканях. Инфильтрационная анестезия широко используется в хирургической практике, стоматологии, травматологии и в качестве лечебных блокад, например при радикулите. Новый метод обезболивания способом «тугого ползучего инфильтрата» создан А.В. Вишневским (1922), он предложил послойное введение слабого 0,25% раствора новокаина, не вызывающего токсических явлений. В этом методе были объединены положительные стороны обычной инфильтрационной, проводниковой анестезии и устранены основные их недостатки (необходимость выжидания и поиска нервных стволов).

Проводниковая анестезия (стволовая, региональная) развивается при введении анестетика в ткань, окружающую нервные стволы и сплетения. В результате этого прекращается проведение импульсов через участок нерва, подвергшийся воздействию анестезирующего вещества. При воздействии на смешанный нерв блокируется проводимость импульсов и по чувствительным, и по двигательным волокнам. Двигательные волокна имеют больший диаметр, поэтому местные анестетики диффундируют внутрь волокон этих нервов медленнее — таким образом, двигательные волокна оказываются более устойчивыми к воздействию анестетика.

Спинномозговая анестезия вызывает блокаду проведения импульсов в корешках спинного мозга, что приводит к развитию анестезии в нижней части туловища. Существуют различные разновидности этого вида анестезии (каудальная, сакральная, эпидуральная, перидуральная, параверте-

бральная, субарахноидальная/спинальная). Максимальная область анестезии получается при воздействии анестезирующего вещества на задние чувствительные корешки спинного мозга. Ее осуществляют путем введения раствора анестезирующего вещества в субарахноидальное пространство. Чем ближе к ЦНС расположено место воздействия анестезирующего вещества на чувствительные проводники, тем шире область анестезии. При проведении спинномозговой анестезии необходимо исключить проникновение анестетика в верхние отделы ЦНС.

Внутрикостная анестезия развивается, когда анестетик вводят через иглу в эпифиз губчатого вещества кости. Анестетик направляется через поверхностные и глубокие вены, приводя к пропитыванию вокруг всех тканей конечности и развитию полной анестезии. Выше места инъекции накладывают жгут.

В зависимости от вида анестезии применяют растворы анестетиков различной концентрации. Растворы анестетика с небольшой концентрацией применяют для инфильтрационной и внутрикостной анестезии, но в довольно больших количествах, для проводниковой и спинномозговой используют более концентрированные растворы и в меньших количествах (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Концентрация местноанестезирующих средств в зависимости от вида анестезии

Анестетик	Виды местной анестезии			
	Поверхностная	**Проводниковая**	**Инфильтрационная**	**Спинномозговая**
Артикаин (ультракаин)	—	1–2%	1%	4%
Бензокаин (анестезин)	5% мазь таблетки 0,3 г 1–2% масл. р-р	—	—	—
Бупивакаин (маркаин)	—	0,25–0,5%	0,25–0,5%	0,25–0,75%
Лидокаин	2–4% р-р 5% гель 10% спрей 10% р-р	1–2%	0,125–1%	2–5%
Прокаин (новокаин)	10% мазь 0,1 г свечи	1–2%	0,25%, 0,5%	2,5–5%
Мепивакаин (скандинибса)	—	20, 30 мг/мл картриджи 3% р-р	—	—
Ропивакаин (наропин)	—	2, 7, 5, 10 мг/мл	0,2%	0,75%
Тримекаин	2–5%	1–2%	0,125–0,5%	2–5%
Тетракаин (дикаин)	0,25–1%, 3% и 0,3% р-ры	—	—	Редко 0,3%

Для хирургического обезболивания пригодны только такие местноанестезирующие вещества, которые достаточно хорошо растворимы в воде и не разрушаются при стерилизации.

Основными критериями фармакологической оценки местноанестезирующих средств являются:

- Быстрота наступления, глубина и продолжительность вызываемой анестезии.
- Соотношение между дозами, которые вызывают анестезию, и дозами, приводящими к интоксикации, как на месте применения, так и в результате их всасывания в кровь.
- Способность проникать через поверхностный слой эпителия слизистых оболочек, то есть пригодность для терминальной анестезии.

В настоящее время синтезированы разнообразные препараты для местной анестезии различной активности и разной продолжительности действия. Для каждого вида анестезии применяют определенные ЛС. В зависимости от практического применения в медицине местные анестетики делятся на следующие группы:

1. *Средства, применяемые только для поверхностной анестезии*:

тетракаин (дикаин), бензокаин (анестезин).

2. *Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии*:

прокаин (новокаин), артикаин (ультракаин), бупивакаин (маркаин), мепивакаин (скандинибса), ропивакаин (наропин), оксибупрокаин (инокаин).

3. *Средства, применяемые для всех видов анестезии*:

лидокаин (ксикаин) разной концентрации.

Тетракаин (дикаин) — сильное местноанестезирующее средство, значительно превосходящее по активности новокаин, однако обладающее высокой токсичностью, поэтому имеет ограниченное применение только для поверхностной анестезии. Относится к списку А. В офтальмологической практике при удалении инородных тел и оперативных вмешательствах применяют 2–3 капли 0,3–0,5–1% или 2% растворов. Через 1–2 мин развивается выраженная анестезия. Необходимо учитывать, что растворы, содержащие свыше 2% дикаина, могут вызвать повреждение эпителия роговицы и значительное расширение сосудов конъюнктивы. Обычно для анестезии при глазных хирургических вмешательствах достаточно применения 0,3% раствора. При необходимости длительной анестезии в офтальмологической практике используют пленки глазные с дикаином, содержащие 0,75 мг препарата, основой пленок служит растворимый биополимер. Выпускаются препараты «Анти-Ангин» и «Дрилл», содержащие тетракаин + хлоргексидин + аскорбиновую кислоту (витамин С).

Бензокаин (анестезин) одним из самых первых синтезирован для использования в качестве местноанестезирующего средства. Анестезин представляет собой этиловый эфир парааминобензойной кислоты; он слабогорького вкуса; вызывает на языке чувство онемения. Очень мало рас-

творяется в воде, легко — в спирте. В связи с малой растворимостью в воде препарат применяют только для поверхностной анестезии; его широко используют в виде мазей, присыпок и других лекарственных форм при крапивнице, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневой и язвенной поверхностей. Применяют в виде суппозиториев при заболеваниях прямой кишки (трещины, зуд, геморрой), для анестезии слизистых оболочек применяют 5–20% масляные растворы. Применяют 5–10% мази или присыпки. Внутрь принимают в порошках, таблетках и слизистых микстурах для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке, повышенной чувствительности пищевода, рвоте, морской и воздушной болезнях. Анестезин и его лекарственные формы обычно хорошо переносятся, не вызывают явлений наркотической зависимости. Он входит в состав готовых лекарственных препаратов: «Меновазин», «Стопангин 2А форте», «Септолете плюс», «Проктоседил М», «Релиф Адванс» и др. Аэрозоль «Олазоль» содержит бензокаин + борную кислоту + облепихи крушиновидной плодов масло + хлорамфеникол. Выпускается в аэрозольных баллонах, применяется для местного обезболивания как противовоспалительное и охлаждающее средство при солнечных и термических ожогах I и II степени.

Прокаин (новокаин) представляет собой β-диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты гидрохлорид. Препарат очень легко растворим в воде (1 : 1), легко растворяется в спирте (1 : 8). Длительное время новокаин являлся основным местным анестетиком, применявшимся в хирургической практике. По сравнению с современными местными анестетиками (лидокаин, бупивакаин и др.) обладает умеренной анестезирующей активностью. Помимо местноанестезируюшего действия, новокаин при всасывании и непосредственном введении в кровь оказывает общее влияние на организм: уменьшает образование ацетилхолина и понижает чувствительность периферических холинорецепторов, оказывает блокирующее влияние на вегетативные ганглии, уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, понижает возбудимость мышцы сердца и моторных зон коры головного мозга. В организме новокаин относительно быстро гидролизуется эстеразами плазмы и тканей, образуя парааминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол, продукты распада фармакологически активных веществ. Парааминобензойная кислота по химическому строению сходна с частью молекулы сульфаниламидов, и, вступая с последними в конкурентные отношения, ослабляет их антибактериальное действие. Поэтому новокаин как производное парааминобензойной кислоты снижает эффективность сульфаниламидных антимикробных средств. Диэтиламиноэтанол обладает умеренными сосудорасширяющими свойствами. Новокаин широко используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25–0,5% растворы; для анестезии по методу А.В. Вишневского 0,125–0,25% растворы; для проводниковой анестезии 1–2% растворы. Новокаин обычно хорошо переносится, однако может вызывать побочные явления, и при всех способах введения его следует применять с осторожностью. Новокаин входит в состав

комплексного препарата — бензокаин + прокаин + рацементол под торговым наименованием «Меновазин».

Лидокаина гидрохлорид (ксикаин) или 2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорид, или α-диэтиламино-2,6-диметилацетанилида гидрохлорид, моногидрат. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте. По химической структуре лидокаин относится к производным ацетанилида, медленнее метаболизируется в организме и действует более продолжительно, чем новокаин. В связи с тем, что при его метаболизме в организме не происходит образования параминобензойной кислоты, он не оказывает антисульфаниламидного действия и может применяться у больных, получающих сульфаниламидные препараты. Лидокаин представляет собой эффективное местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. Лидокаин действует быстрее, сильнее и продолжительнее (примерно в 2 раза) новокаина. Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от новокаина; с увеличением концентрации (1 и 2%) токсичность повышается (на 40–50%). Наряду с местноанестезирующей активностью лидокаин обладает выраженными антиаритмическими свойствами (см. гл. 19 «Антиаритмические средства»).

В качестве местноанестезирующего средства лидокаин применяют при аппендектомии, грыжесечении и других хирургических вмешательствах; для проводниковой анестезии в стоматологии; для блокады нервных сплетений; для эпидуральной и спинальной анестезии при операциях на органах малого таза, нижних конечностях и др.; для терминальной анестезии слизистых оболочек в урологии, офтальмологии, стоматологии, при ожогах, а также при различных хирургических операциях и процедурах, при бронхоскопии, и др. Для анестезии растворы лидокаина применяют парентерально и местно. Количество раствора и общая доза лидокаина зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства. Для удлинения действия лидокаина возможно добавление 0,1% раствора адреналина (по 1 капле на 5–10 мл раствора лидокаина). Лидокаин обычно хорошо переносится, однако при быстром внутривенном введении может произойти резкое снижение АД и развиться коллапс. В этих случаях применяют фенилэфрин, эфедрин или другие сосудосуживающие средства. При системном применении возможны также головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, шум в ушах, онемение языка и слизистой оболочки рта, нарушение зрения, судорожные подергивания, тремор, брадикардия. При инстилляции в конъюнктивальный мешок возможно слабое местнораздражающее действие.

Артикаина гидрохлорид (ультракаин) или метиловый эфир 4-метил-3-[2-(пропиламино)пропионамидо]-2-тиофенкарбоновой кислоты. Оказывает быстрое и относительно длительное местноанестезирующее действие при инфильтрационной, проводниковой, спиномозговой и люмбальной анестезии. Вызывает слабую поверхностную анестезию. При анальгезии в акушерстве 2% раствор артикаина не оказывает вредного влияния на плод; артикаин проходит через плацентарный барьер в значительно меньшей сте-

пени, чем другие местноанестезирующие средства. При применении артикаина возможны побочные явления: головная боль, помутнение в глазах, диплопия, подергивания мышц; в редких случаях — нарушение сознания. Возможны также аллергические реакции — отек и покраснение кожи в месте инъекции, ангионевротический отек и др. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к самому артикаину и содержащемуся в его готовых лекарственных формах дисульфиту натрия (особенно у больных бронхиальной астмой), при выраженных нарушениях ритма сердца, закрытоугольной глаукоме. Препарат не следует вводить внутривенно.

Бупивакаина гидрохлорид (маркаин) или 1-бутил-N-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамида гидрохлорид, моногидрат. По химической структуре близок к лидокаину. Является одним из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Применяется для инфильтрационной анестезии (0,25%), блокады периферических нервов (0,25–0,5%), эпидуральной (0,75%) и каудальной (0,25–0,5%) анестезии; ретробульбарной блокады (0,75%). В акушерской и гинекологической практике допускается использование только 0,25–0,5% растворов. Препарат обеспечивает сильную и длительную (от 3 до 10 ч и более) анестезию. При превышении доз возможны токсические эффекты (беспокойство, тремор, судороги, паралич дыхательных мышц, задержка мочеиспускания, импотенция), угнетение сердечной деятельности (гипотензия, брадикардия вплоть до остановки сердца, аритмии).

Мепивакаин (скандинибса), представляет собой метильный аналог бупивакаина. Применяется (в виде 1–3% растворов) для инфильтрационной, каудальной, люмбальной, эпидуральной, интратрахеальной, челюстной и других видов анестезии. Действует быстро и относительно длительно (до 3 ч). Противопоказан в возрасте до 12 лет.

Ропивакаин (наропин) обладает как анестезирующим, так и обезболивающим действием, применяют 0,75% раствор для местной инфильтрационной анестезии, 1% раствор для эпидуральной, в том числе при кесаревом сечении, проводниковой (включая крупные нервы и сплетения) анестезии, 0,2% раствор для купирования острого болевого синдрома (послеоперационное обезболивание и обезболивание родов). Возможны побочные эффекты: нарушения сердечного ритма, функций спинного мозга, озноб, тошнота, аллергические реакции и др. Противопоказан детям до 12 лет.

Взаимодействия местных анестетиков с другими ЛС приведены в табл. 6.2.

6.2. Вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие средства

Вяжущие средства вызывают частичную денатурацию белков слизи или раневого экссудата с образованием различных альбуминатов, снижают болевые ощущения, ограничивают секрецию или выделение экссудата и приводят к уменьшению воспалительной реакции. Такое действие оказывают биоактивные вещества, содержащиеся в растениях (зверобое,

Таблица 6.2

Взаимодействия местноанестезирующих средств с другими лекарственными средствами

Местно-анесте-зирующие средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Местные анестетики	Антикоагулянты прямого и непрямого действия	Повышение риска развития кровоизлияний и кровотечений
	Вазоконстрикторы (эпинефрин, фенилэфрин)	Усиление и удлинение местноанестезирующего действия
	Лекарственные средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетающего действия
	Наркотические анальгетики	Аддитивный болеутоляющий эффект. Усиление угнетения дыхания
	Антимиастенические лекарственные средства	Проявление антагонистического действия на скелетную мускулатуру
	Ингибиторы моноаминоксидазы	Повышается риск развития гипотензии. Необходим десятидневный интервал между введениями
	Ингибиторы холинэстеразы	Снижение метаболизма местноанестезирующих лекарственных средств
	Миорелаксанты	Усиление и удлинение миорелаксирующего эффекта
Лидокаин	Аймалин, амиодарон, верапамил, хинидин	Усиление отрицательного инотропного эффекта
	Сердечные гликозиды группы наперстянки	Снижение кардиотонического эффекта
	β-Адреноблокаторы Циметидин	Повышение риска развития токсических эффектов
	Прокаинамид	Может возникнуть возбуждение ЦНС, галлюцинации
	Ингибиторы моноаминоксидазы	Не следует назначать лидокаин парентерально
	Фенобарбитал, рифампицин	Индукторы микросомальных ферментов печени снижают фармакологический эффект лидокаина
Новокаин	Снотворные, седативные, наркотические анальгетики, транквилизаторы	Синергизм. Усиление угнетающего действия на ЦНС
	Сульфаниламиды	Антагонизм. Метаболит прокаина (ПАБК) является конкурентным антагонистом сульфаниламидов

Окончание табл. 6.2

Местно-анестезирующие средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Бупивакаин	Антиаритмические лекарственные средства	Риск усиления токсического действия бупивакаина
	Барбитураты	Уменьшение концентрации в крови анестетика

дубе, череде, чернике, черемухе и др.), а также слабые растворы солей некоторых металлов (серебра, висмута, алюминия, свинца и др.). В больших концентрациях вяжущие средства повреждают живые клетки. Этот вид действия называют прижигающим. Растворы солей этих же металлов высокой концентрации могут оказывать раздражающее и/или прижигающее действие. В качестве вяжущих средств широко используют галлодубильную кислоту, известную как танин, и средства растительного происхождения, содержащие комплекс дубильных веществ — черники и черемухи плоды, дуба кору, ольхи соплодия, череды траву, бадана корневища, лапчатки и змеевика корневища, кровохлебки корни и корневища, шалфея листья.

Вяжущие средства применяют наружно и внутрь. Показаниями к применению вяжущих средств в медицинской практике являются:

- острые воспалительные заболевания ЖКТ (при которых назначают вяжущие средства растительного происхождения, а в случае инфекционной природы заболевания сочетают с антибактериальными препаратами);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты, дуодениты — применяют препараты растительного происхождения, висмута, в том числе и коллоидный препарат висмута — *3 калия дицитрат висмутата* (Де-нол), основную алюминиевую соль октасульфата сахарозы — *сукральфат* (Вентер), которые оказывают обволакивающее, вяжущее и антацидное действие (см. гл. 30 п. 30.4 «Гастропротекторы»);
- острые и хронические воспалительные заболевания полости рта, зева, гортани, глотки, дыхательных путей (при которых целесообразно назначение препаратов растительного происхождения и других лекарственных средств, например влияющих на дыхательную систему);
- вяжущие средства могут применяться при отравлении алкалоидами и тяжелыми металлами (вводят 0,5% водный раствор танина для промывания желудка с последующим удалением промывных вод).

Различные вяжущие средства находят применение в офтальмологии, травматологии, урологии, например, слабые растворы цинка сульфата, серебра нитрата и др. Для применения внутрь при воспалении слизистых оболочек (гастрите, язвенной болезни, энтероколитах), используют растительные вяжущие средства, а для наружного применения — танин и соли

тяжелых металлов. Вяжущие средства обладают некоторым противомикробным свойством, зависящим от осаждения белков оболочки микробов, поэтому их часто назначают при поносах до еды за 30–60 мин. Вяжущие средства, принятые после еды, соединяются с белками пищи и начинают действовать лишь в среднем и нижнем отделах тонкой кишки после переваривания белков. Вяжущие средства используют наружно при ожогах, язвах, ранах и дерматитах. Эффект вяжущих средств непродолжителен и обратим, поэтому их нужно применять повторно.

Обычно препараты этой группы хорошо переносятся. Побочное действие (в виде тошноты, рвоты, диспепсических явлений и др.) может проявиться лишь при длительном применении препаратов, содержащих металлы, либо в случае их индивидуальной непереносимости.

Танин используют при отравлении алкалоидами и солями тяжелых металлов, применяют для полоскания рта и горла в виде 1–2% раствора, а при ожогах и язвах — наружно в виде 3–10% растворов и мазей. Внутрь при поносах применяют соединение танина с белком (Танальбин, Теальбин), чтобы избежать ненужного осаждения танина на слизистой оболочке желудка. При гастритах, энтеритах и колитах применяют внутрь и в виде клизм настои и отвары растений, содержащих танин, например из травы зверобоя, листьев шалфея, цветков ромашки; корневищ змеевика, кровохлебки, лапчатки; ягод черники и черемухи; коры дуба. Растворы и продукты, содержащие танин (хурма, красное вино), вызывают во рту ощущение терпкости, а в кишечнике — уменьшение перистальтики за счет уплотнения слизистой оболочки и препятствуют раздражению окончаний афферентных нервов.

Широкое применение в медицине имеет препарат *висмута субгаллат* (Дерматол), оказывающий вяжущее и антисептическое действие. Показания: воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек (дерматиты, язвы, экземы). Применяется в виде присыпок и мазей.

Висмута субнитрат (Висмута нитрат основной), висмута субгаллат (Дерматол), *висмута субсалицилат* (Десмол) оказывают адсорбирующее, вяжущее, противовоспалительное и противомикробное действие. Висмута субнитрат входит в состав комплексных препаратов Викалин, Викаир, которые оказывают защитное, антихеликобактерное действие при гастритах и язвенной болезни. При воспалительных заболеваниях кожи применяется висмутовая 10% мазь. Выпускаются суппозитории ректальные *Нео Анузол*, в состав которых входят компоненты: висмута субнитрат + йод + метиленовый синий + резорцин + танин + цинка оксид. Это противогеморроидальное средство, обладает антисептическим и вяжущим действием.

Различные растворы солей тяжелых металлов — алюминия, серебра, меди, цинка, свинца — применяются редко, чаще используют их прижигающее действие при обработке слизистых оболочек и кожи или кровоостанавливающее действие при неглубоких порезах.

Обволакивающие средства — это вещества, которые образуют с водой коллоидные растворы и не обладают раздражающими и токсическими свойствами.

Типичным и наиболее распространенным обволакивающим средством является крахмальная слизь, которая имеет структурированное состояние в виде отдельных ячеек, напоминающих пчелиные соты при рассмотрении в электронном микроскопе.

Растворы обволакивающих веществ на поверхности тканей, воспаленных участках, язвах образуют защитное мягкое покрытие, предохраняющее ткани и находящиеся в них окончания чувствительных нервов от раздражения. Поэтому обволакивающие средства оказывают местное противовоспалительное и болеутоляющее действие. Они находят применение при воспалительных и язвенных поражениях слизистой оболочки желудка (гастрите, язвенной болезни) и кишечника (энтероколите). Защищая слизистую оболочку ЖКТ от раздражения пищеварительными соками и составными частями пищи, они оказывают противоязвенное и антидиарейное действие. Обволакивающие средства (крахмальную слизь) назначают совместно или непосредственно перед приемом различных лекарственных препаратов, обладающих раздражающим свойством. Обволакивающие средства назначают часто и продолжительное время (2–3 недели) при отравлениях кислотами, щелочами и едкими жидкостями с целью покрытия воспаленной и изъязвленной поверхности коллоидной пленкой. Крахмал (*Amylum*) в холодной воде нерастворим, в горячей образует коллоидный раствор (*Mucilago Amyli*). В медицинской практике, кроме крахмальной слизи, используют слизь из семян льна посевного (*Semen Lini*). Применяют внутрь в виде слизи из льняного семени (*Mucilago seminis Lini*), которую готовят из 1 части цельного льняного семени и 30 частей горячей воды.

Адсорбирующие средства характеризуются большой поверхностно-сорбционной активностью и плохой растворимостью в воде. На поверхности таких препаратов адсорбируются ядовитые, токсичные, раздражающие и нежелательные для всасывания вещества (соли тяжелых металлов, газы и токсины). К таким лекарственным средствам относятся: уголь активированный, смектит диоктаэдрический, Полифепан (получаемый при переработке продуктов гидролиза древесины), Полисорб, Энтеросгель (см. гл. 30 п. 30.7 «Антидиарейные средства»). Эти препараты покрывают тонким слоем поверхность кишечника и защищают его от механического раздражения и повреждения, они способствуют уменьшению всасывания токсинов в кишечнике и ускоренному их выведению с фекалиями. При длительном применении адсорбирующих веществ следует помнить, что в кишечнике всасываются все необходимые жизненно-важные и питательные вещества. Использование адсорбирующих препаратов на протяжении долгого времени может приводить к нарушению их всасывания и сопровождаться дискомфортом в кишечнике.

Активированный уголь (*Carbo activatus*) наиболее часто применяют при отравлениях, интоксикациях (пищевых, гнойно-септических), заболеваниях органов пищеварения (колите, гастрите, язве и др.), ожоговой болезни, токсикозе беременных. При метеоризме и диспепсии принимают главным образом по 1–3 таблетки активированного угля 3–4 раза в день. Активированный уголь выпускается в виде таблеток по 0,25 и 0,5 г.

Диосмектит (Неосмектин, Смекта) — пероральная суспензия, образует защитную, обволакивающую пленку. Применяют внутрь 2 раза в сутки при острой и хронической диарее. Выпускается в пакетиках по 3 г, разводят в половине стакана воды. Диосмектит стабилизирует слизистый барьер и защищает пищеварительный тракт от различных повреждающих агентов. Препарат не всасывается и не влияет на моторику ЖКТ, обладает адсорбирующими свойствами, связывается с гликопротеинами слизи, что увеличивает продолжительность действия и улучшает слизистый барьер. Оказывает антидиарейное, гастропротекторное и ветрогонное действие.

Для наружного применения раньше использовали тальк, магния оксид, цинка оксид, глину белую, которые подсушивают кожу и предохраняют ее от механического раздражения. В настоящее время для предохранения от механических повреждений раневых поверхностей, для закрытия ран, трещин применяют современные средства в виде салфеток с липкими краями или тонкого пористого материала — *Колетекс*, *Альгипор*.

Таблица 6.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Лидокаин (*Lidocainum*)	Ксикаин	Ампулы по 10 мл 1% р-ра; 2 и 10 мл 2% р-ра; 2 мл 10% р-ра Аэрозоль лидокаина гидрохлорида по 4,8 мг (790 доз)	При применении аэрозольной формы следует помнить, что количество распыленного препарата зависит от поверхности, подлежащей обезболиванию. Не следует превышать дозу 200 мг. Следует исключить попадание аэрозоля в глаза
Прокаин (*Procainum*)	Новокаин	Ампулы по 1, 2, 5, 10 и 20 мл 0,25 и 0,5% р-ра; 1, 2, 5 и 10 мл 1–2% р-ра Флаконы по 200 и 400 мл 0,25 и 0,5% стерильного р-ра Мазь 5 и 10% Свечи по 0,1 г прокаина	При введении прокаина возможно проявление признаков дискомфорта, что требует обращения к врачу
Бупивакаина гидрохлорид (*Bupivicaini hydrochloridum*)	Маркаин	Ампулы по 1, 2, 5, 10 и 20 мл 0,25 и 0,5% р-ра Ампулы по 4 мл 0,5% р-ра для субарахноидального введения	Характеризуется высокой токсичностью (нарушение зрения, слуха, тремор и др.), выражена кардиотоксичносить

Окончание табл. 6.3

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Дуба кора (*Quercus cortex*)	Дуба кора	Упаковки по 100 г измельченной коры	Наружно в виде отвара для полосканий 6–8 раз в день и для лечения ожогов
Висмута субнитрат (*Bismuthi subnitras*)	Висмутовая мазь 10%	Мазь 10%	Применяется при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек. Средство с вяжущим, антацидным, слабительным и спазмолитическим действием
	Викалин	Комбинация из 7 компонентов: висмута субнитрат + келлин + аир болотный + кора крушины + магния карбонат + натрия гидрокарбонат + рутозид	
	Викаир	Та же комбинация, но отсутствуют келлин и рутозид (5 компонентов)	
Льна семена (*Semina Lini*)	Льна семена	Упаковки по 200 г льна семени	Внутрь в виде слизи (теплой) по 1 ст. л. 3–6 раз в день
Уголь активированный (*Carbo activatus*)	Уголь активированный	Таблетки по 0,25 и 0,5 г	При отравлении (алкалоидами, снотворными) 4–6 таблеток, запивая водой, 4 раза в сутки. При диспепсии и метеоризме 1–3 таблетки 3 раза в сутки

ГЛАВА 7

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АФФЕРЕНТНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Лекарственные средства, возбуждающие окончания чувствительных нервных волокон и вызывающие рефлекторные, обезболивающие и местные эффекты (улучшение кровоснабжения, трофики тканей), широко используют в практической медицине. Кроме того, существуют другие группы ЛВ, оказывающие избирательное стимулирующее действие на определенного рода рецепторы слизистых оболочек. К ним относят рвотные, отхаркивающие средства рефлекторного действия, горечи, возбуждающие вкусовые рецепторы и слабительные средства — см. гл. 30 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения» и гл. 17 «Средства, влияющие на функции органов дыхания». В этой главе будут рассмотрены раздражающие средства, неизбирательно стимулирующие различные чувствительные рецепторы кожи и слизистых оболочек.

7.1. Раздражающие средства

ЛВ, возбуждающие чувствительные нервные окончания, могут обладать различной степенью избирательности действия и многообразием эффектов. При этом может возникать раздражение определенных чувствительных рецепторов, возбуждение холодовых рецепторов, ослабление болевой чувствительности в месте применения и рефлекторное сужение сосудов. К раздражающим средствам относят: 10% раствор аммиака, эфирное масло из семян горчицы и плодов перца стручкового, масло терпентинное очищенное, масла эвкалиптовое и гвоздичное, спирты камфорный и муравьиный, препараты, содержащие яды пчел и змей, и др.

Раздражающие средства прямо стимулируют окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек, в результате чего рефлекторно возникает терапевтический эффект в органах и тканях. При непосредственном возбуждении рецепторов кожи и слизистых оболочек возникают импульсы с рецепторов, которые поступают в ЦНС и вызывают реакцию со стороны органов, имеющих иннервацию, сопряженную в ЦНС с участками, подвергшимися воздействию раздражающих средств. В результате их действия улучшается кровоснабжение органа, его трофика. Основные эффекты раздражающих средств используют для профилактики и лечения различных воспалительных процессов.

При раздражении больших кожных поверхностей, а также при сильной степени раздражения наступает рефлекторное возбуждение дыхания и подъем кровяного давления, а также рефлекторные изменения ритма

сердечной деятельности. Эти рефлексы, которые замыкаются преимущественно в продолговатом мозге, используют в медицинской практике для возбуждения ЦНС, например в виде растираний и обертываний раздражающими веществами (горчичное обертывание). *Горчичники* перед употреблением помещают на короткое время в теплую воду. Температура около 38 °С является оптимальной для активации фермента *мирозина*, расщепляющего действующее начало порошка семян горчицы — гликозид *синигрин*. При этом освобождается активное раздражающее вещество — эфирное горчичное масло (аллилизотиоцианат).

Для получения отвлекающего эффекта используют и другие раздражающие вещества. Например, вместо горчичников можно воспользоваться спиртовыми компрессами. Для компрессов применяют спирт этиловый 40%, так как именно в этой концентрации спирт оказывает выраженное раздражающее действие (в детской практике используют меньшие концентрации спирта — 20%).

В практической медицине широко используются раздражающие средства как растительного, так и синтетического происхождения.

В качестве раздражающих средств применяют: скипидар живичный (Скипидарная мазь, Терпентинное масло очищенное), аммиак (Нашатырный спирт, Аммиака раствор 10% в ампулах), рацементол (Ментол рацемический, Ментоловый карандаш), масло камфорное и др. (табл. 7.1).

Местное раздражение проявляется болевыми ощущениями, гиперемией, отеком на месте нанесения препаратов.

Рефлекторное действие характеризуется тонизированием дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга.

Аммиака раствор 10% (нашатырный спирт) при вдыхании раздражает окончания тройничного нерва в полости носа, афферентные импульсы достигают центра этого нерва, а затем переключаются на дыхательный центр. Раствор аммиака используют при обмороках (надо поднести вату, смоченную раствором аммиака, к носу больного; вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание). При этом следует учитывать, что большие количества паров аммиака могут вызвать и нежелательные рефлексы, например резкое урежение сердечных сокращений, остановку дыхания.

Нейрогуморальное влияние обусловлено резорбтивными эффектами биологически активных веществ, образующихся в зоне раздражения кожи, а также воздействием на головной и спинной мозг потока восходящих афферентных импульсов. При этом изменяется обмен медиаторов головного мозга — освобождаются антиноцицептивные факторы (β-эндорфин, энкефалины), уменьшается выделение медиаторов боли (субстанции Р, соматостатина, холецистокинина), возрастает секреция рилизинг-гормонов гипоталамуса, адренокортикотропного и тиреотропного гормонов гипофиза.

К веществам этой группы относятся *масло камфорное*, камфорный спирт (действующее вещество камфора), настойка перца стручкового и другие раздражающие вещества (масла гвоздичное и эвкалиптовое, ментол), входящие в состав «разогревающих» мазей и растираний (бальзам «Золотая звезда», Эфкамон, Меновазин, Никофлекс).

Таблица 7.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Форма выпуска	Информация для пациента
Ментол (*Mentholum*)	Масло ментоловое по 10, 25, 30 мл 1–2%; карандаш ментоловый	Применяют для смазывания слизистых, ингаляций и в виде капель
Масло эвкалиптовое (*Oleum Eucalypti*)	Флаконы по 15 и 25 мл	Применяют наружно для полосканий и ингаляций (по 10–20 капель на стакан теплой воды)
Горчичники (*Charta sinapisata*)	Прямоугольные листы бумаги (8 × 12,5 см), покрытые порошком горчицы. Пакеты с горчичным порошком	Наружно: смачивают теплой водой (38 °С) и прикладывают к соответствующему участку кожи на 15–30 мин
Настойка стручкового перца (*Tinctura Capsici*)	Флаконы по 50 и 100 мл	Применяют наружно для растираний
Пластырь перцовый (*Emplastrum Capsici*)	Пластырь размером 6 × 10 см и 12 × 18 см	Применяют наружно. Перед наложением пластыря (на двое суток) кожу обезжиривают одеколоном, спиртом или эфиром и насухо протирают
Эфкамон (*Efcamon*)	Мазь в тубах по 10, 15 и 25 г	Применяют наружно для втираний в кожу 2–3 раза в день
Нашатырный спирт (*Liquor Ammonii caustici*)	Флаконы по 10, 40 и 100 мл 10% р-ра Ампулы по 1 мл 10% р-ра	Нанести 3–5 капель на кусочек марли или ваты, использовать для кратковременной ингаляции

Терпентиновое масло (очищенное) — продукт перегонки живицы сосны обыкновенной, содержит липофильное вещество терпеновой структуры α-пинен, входит в состав мази скипидарной. Все перечисленные препараты оказывают *отвлекающее действие*. При воздействии на рецепторы кожи раздражающие вещества оказывают благоприятное влияние на внутренние органы, мышцы, суставы, имеющие сопряженную иннервацию с данным участком кожи. Так называемый отвлекающий эффект проявляется в том, что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов, суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи, уменьшают болевые ощущения и улучшают функциональное состояние пораженного органа.

Плоды перца стручкового, содержащие основной раздражающий гликозид капсицин, используют для приготовления различных препаратов: настойки перца стручкового, пластыря перцового, кремов и мазей — Никофлекс, Финалгон, Эфкамон.

Раздражающие средства применяют не только при невралгиях и артралгиях, но и при травмах мышц и связок, нарушении периферическо-

го кровообращения, трахеите, бронхите. Иногда раздражающие средства втирают в кожу для раздражения (разогревания) мышц перед физическими упражнениями и спортивными соревнованиями.

Левоментол — компонент эфирного масла мяты перечной, является спиртом терпенового ряда. Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом холодовых рецепторов полости рта сопровождается седативным, противорвотным эффектами и рефлекторным расширением коронарных сосудов при стенокардии. На основе ментола выпускается препарат *Валидол* (25% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты), применяющийся при сердечно-сосудистых неврозах, морской и воздушной болезнях. Ментол входит в состав многих комбинированных средств с раздражающим действием — Бороментол, Меновазин, Эфкамон и др. Применяется *рацементол* (Ментоловый карандаш).

Б. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Большая группа лекарственных средств регулирует передачу возбуждения из ЦНС на исполнительные органы по эфферентным нервам (рис. Б. 1).

Нервные импульсы, исходящие из ЦНС, доходя до исполнительных органов и тканей, вызывают в них определенные реакции: сокращение или расслабление гладкой мускулатуры органа, усиление или ослабление секреторной функции желез, изменение обмена веществ, сокращение скелетных мышц.

Соматическая нервная система иннервирует скелетные мышцы.

Вегетативная нервная система иннервирует внутренние органы, кровеносные сосуды, железы.

Вегетативная нервная система состоит из двух отделов: симпатического и парасимпатического. Каждый внутренний орган иннервируется обоими отделами.

Импульсы, идущие из нервной системы к органам по симпатическим и парасимпатическим нервам, оказывают на функцию органа, как правило, противоположные влияния (табл. Б. 1). Например, симпатическая система вызывает учащение и усиление сокращения сердца, а парасимпатическая система производит замедление и ослабление его сокращений. Благодаря таким разнонаправленным влияниям деятельность органов приспосабливается к изменяющимся условиям.

Оба отдела вегетативной нервной системы имеют свои центры в ЦНС.

Центральный парасимпатический отдел вегетативной нервной системы представлен краниальной и сакральной частью.

Краниальные ядра находятся в среднем и продолговатом мозге, и нервные волокна от них идут в составе глазодвигательного (иннервируют мышцы глаза), лицевого и языкоглоточного (иннервируют слюнные железы), блуждающего (иннервирует внутренние органы грудной клетки и брюшной полости) нервов.

Нейроны сакрального отдела берут начало из боковых рогов серого вещества спинного мозга и иннервируют нижний отдел кишечника и органы малого таза.

Центры симпатической нервной системы расположены в боковых рогах тораколюмбального отдела спинного мозга.

Вегетативная нервная система отличается от соматической нервной системы строением эфферентной части. Эфферентные нервы соматической нервной системы не прерываются, а эфферентный путь вегетативных нервов прерывается в нервных узлах, которые называются ганглиями.

Нервные волокна, идущие из центров симпатической и парасимпатической нервной системы и заканчивающиеся в вегетативных ганглиях (парасимпатических и симпатических), называются преганглионарными.

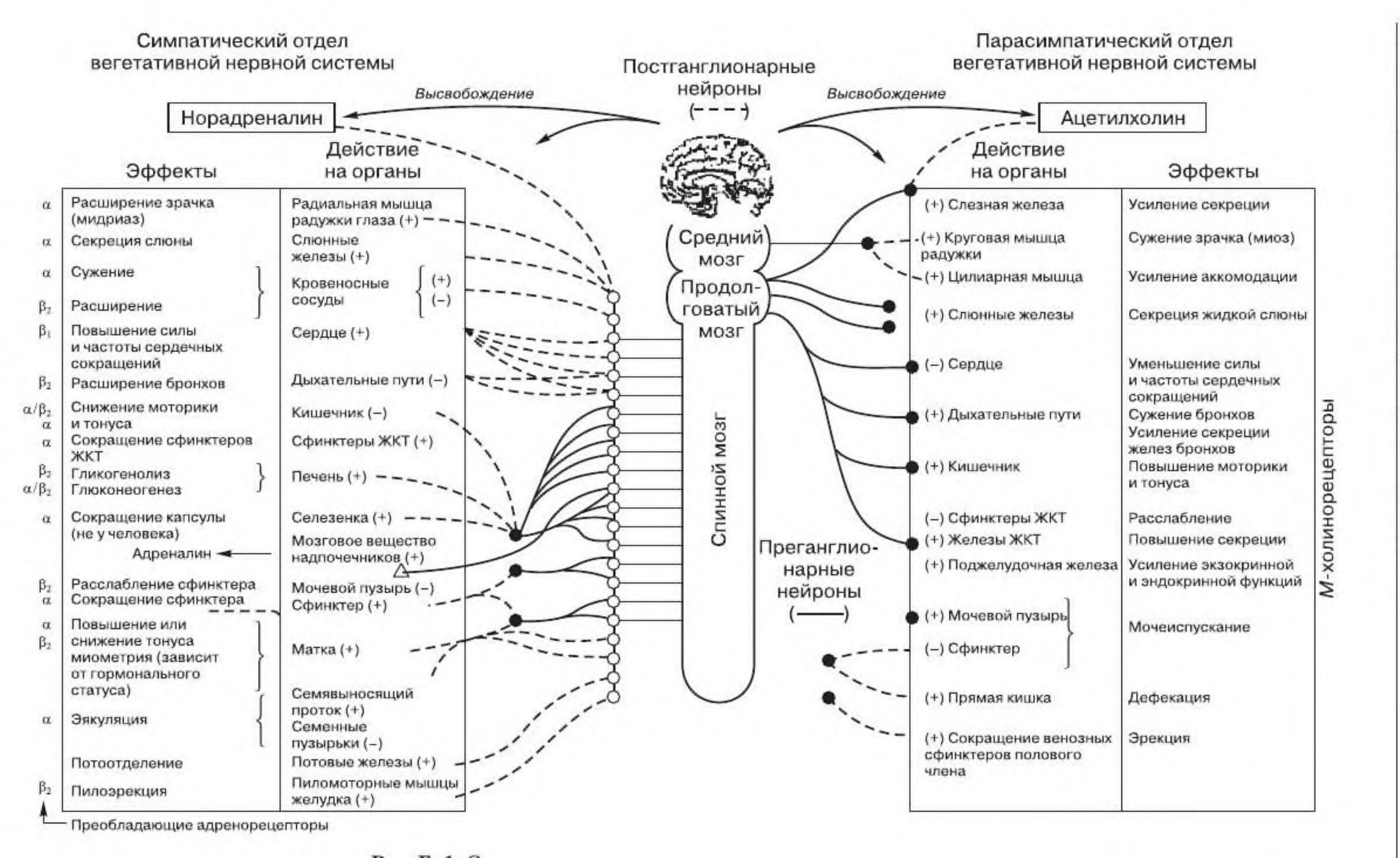


Рис. Б. 1. Схема иннервации органов вегетативными нервами:
(+) — усиление; (−) — угнетение работы органов; в симпатической системе: (+) — для α-адренорецепторов, (−) — для β-адренорецепторов

Таблица Б. 1

Сравнительное влияние парасимпатической и симпатической нервной системы на исполнительные органы

Органы, функции, физиологические показатели	**Эффекты возбуждения нервов**	
	Парасимпатических	**Симпатических**
Глаз		
зрачок	суживается	расширяется
цилиарная мышца	сокращение (близкое видение)	расслабление (дальнее видение)
Сердце		
частота сокращений	снижается	повышается
сила сокращений	уменьшается	увеличивается
проводимость	замедляется	ускоряется
Артериальное давление	снижается	повышается
Сосуды		
сердца	суживаются	расширяются
мозга	расширяются	суживаются
внутренних органов, кожи	нет эффекта	суживаются
половых органов	расширяются	суживаются
скелетной мускулатуры	нет эффекта	расширяются
Бронхи		
тонус гладких мышц	повышается	снижается
секреция желез	повышается	снижается
ЖКТ		
перистальтика	усиливается	снижается
тонус сфинктеров	снижается	повышается
секреция желез желудка	усиливается	усиливается
Желчный пузырь и протоки	сокращаются	расслабляются
Мочевой пузырь		
стенка	сокращается	расслабляется
сфинктер	расслабляется	сокращается
Слюнные железы	повышается секреция жидкой слюны	повышается секреция густой слюны
Матка	повышение тонуса	снижение тонуса

Нервные волокна, идущие от вегетативных ганглиев к органам, называются постганглионарными. Симпатические ганглии расположены вне органов (сгруппированы в симпатическом стволе), а парасимпатические — чаще всего внутри органов или вблизи.

Передача нервных импульсов к исполнительному органу или в ганглии осуществляется при участии химических веществ — медиаторов (от лат. *mediator* — посредник; синоним — нейротрансмиттер).

Гипотеза о существовании химических передатчиков нервного импульса с нервного окончания на клетки периферических органов или на нервные клетки возникла в начале XX века. В 1904 г. Т.Р. Эллиот назвал адреналин веществом, которое может опосредовать действие симпатических нервов на эффекторные органы.

В 1946 г. У. Эйлер показал, что химическим посредником передачи возбуждения с симпатических нервов на органы является близкое к адреналину соединение — норадреналин. В 1921 г. О. Леви в экспериментах установил, что блуждающий нерв тормозит действие сердца посредством ацетилхолина. Значительный вклад в понимание механизмов действия медиаторов внесли В.В. Николаев, Х.С. Коштоянц, М.Я. Михельсон, С.В. Аничков, В.В. Закусов.

В зависимости от природы медиатора вегетативные нервы делятся на адренергические и холинергические.

В окончаниях холинергических нервов выделяется ацетилхолин. В окончаниях адренергических нервов выделяется медиатор норадреналин (рис. Б. 2).

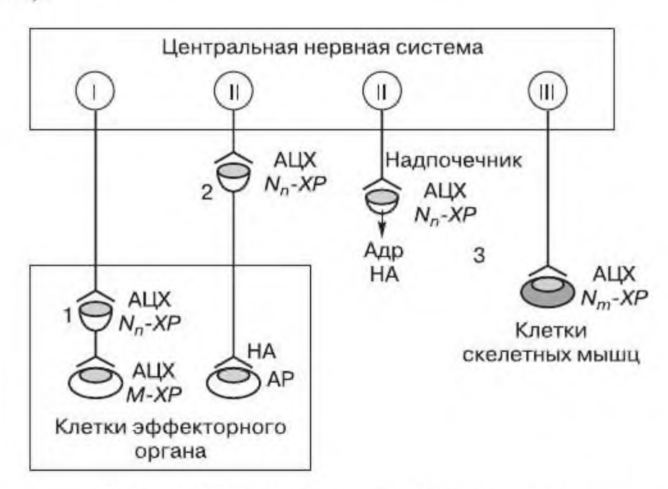


Рис. Б. 2. Схема эфферентной иннервации:
I — парасимпатическая иннервация; *II* — симпатическая иннервация;
III — двигательная иннервация; *1* — парасимпатический ганглий;
2 — симпатический ганглий; *3* — нервно-мышечный синапс;
АЦХ — ацетилхолин; *Адр* — адреналин; *НА* — норадреналин;
М-ХР — М-холинорецептор; N_n-*ХР* — холинорецептор нейронального типа;
N_m-*ХР* — холинорецептор скелетных мышц; *АР* — адренорецептор

К адренергическим нервам относятся все постганглионарные волокна симпатической нервной системы, за исключением волокон, иннервирующих хромаффинную ткань надпочечников и потовые железы. Последние являются холинергическими волокнами.

К холинергическим нервам относятся все преганглионарные волокна парасимпатической и симпатической нервной системы, постганглионарные волокна парасимпатической системы.

Соматические нервы, иннервирующие скелетные мышцы, также являются холинергическими (нервно-мышечная передача осуществляется посредством ацетилхолина). Тела этих нейронов располагаются в передних рогах спинного мозга, а также в ядрах некоторых черепных нервов, а аксоны идут, не прерываясь, до концевых пластинок скелетных мышц.

Биохимические системы в исполнительных органах, реагирующие с медиаторами, называются рецепторами. Медиаторы, вступая в реакцию с этими биохимическими системами клеток, вызывают возникновение ответной реакции (в виде усиления или торможения функции органа).

Синапс (от греч. *sinapsis* — соединение, связь) — зона контакта между нервными клетками и нервными клетками или клетками исполнительных органов, обеспечивающая передачу приходящей информации с сохранением ее информационной значимости. Понятие «синапс» было введено в 1897 г. Ч.С. Шеррингтоном. Изучение синапса и развитие представления о химическом способе передачи возбуждения с клетки на клетку связано с именами О. Лева, Г. Дейла, Дж. Ленгли, А.Ф. Самойлова, А.В. Кибякова.

Если медиатором в синапсе является норадреналин, то такие синапсы называются адренергическими; если ацетилхолин — холинергическими.

ГЛАВА 8

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Лекарственные средства, действующие на холинергические синапсы, увеличивают или уменьшают влияние парасимпатических нервов на исполнительные органы (сердце, сосуды, ЖКТ, матку, железы внешней секреции, глаза и др.) и соматических (двигательных) нервов на скелетные мышцы.

Холинергические синапсы локализованы во внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна, в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах. Медиатором парасимпатической нервной системы является ацетилхолин (рис. 8.1).

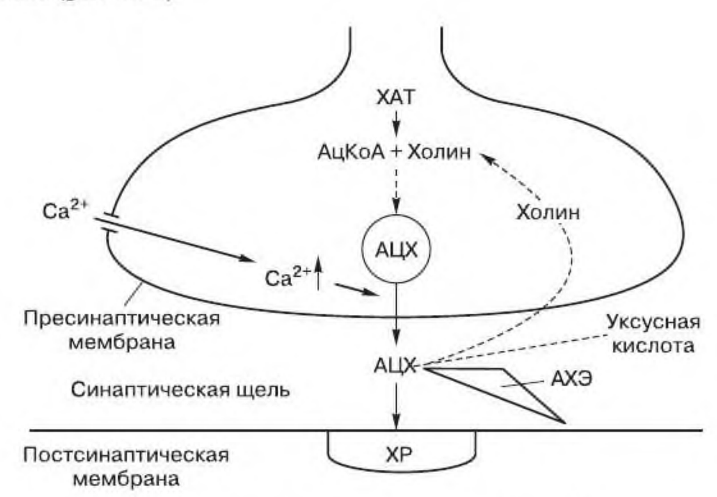


Рис. 8.1. Схема холинергического синапса:
ХАТ — холинацетилтрансфераза; *АцКоА* — ацетил-коэнзим А;
АЦХ — ацетилхолин; *ХР* — холинорецептор; *АХЭ* — ацетилхолинэстераза

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нервов из ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) (митохондриального происхождения) и холина при участии фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы) и депонируется в синаптических пузырьках — везикулах. Высвобождение ацетилхолина из везикул в синаптическую щель происходит квантами под влиянием нервных импульсов, которые вызывают деполяризацию пресинаптической мембраны, в результате чего открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, через которые ионы Ca^{2+} проникают в нервное окончание. Концентрация Ca^{2+} повышается, происходит слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной и выделение ацетилхолина в синаптическую щель. Ацетилхолин вступает во взаимодействие

с холинорецепторами на постсинаптической мембране. В синаптической щели ацетилхолин быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты. Холин подвергается обратному нейрональному захвату и вновь включается в синтез ацетилхолина.

В плазме крови, печени и других органах присутствует фермент бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза), который обладает меньшей специфичностью для ацетилхолина и осуществляет гидролиз эфиров растительного происхождения.

Холинорецепторы, локализованные в разных органах и тканях, обладают неодинаковой чувствительностью к никотину и мускарину. В соответствии с этим холинорецепторы подразделяют на мускариночувствительные (М-холинорецепторы) и никотиночувствительные (N-холинорецепторы) (табл. 8.1).

М-холинорецепторы возбуждаются ядом гриба мухомора мускарином и блокируются атропином. Они имеют несколько подтипов (табл. 8.1).

N-холинорецепторы возбуждаются алкалоидом табака никотином. Они делятся на N-холинорецепторы нейронального (N_n) и мышечного (N_m) типов.

Ацетилхолин способен возбуждать все типы М- и N-холинорецепторов.

На передачу возбуждения в холинергических синапсах могут воздействовать вещества, которые оказывают влияние на синтез, депонирование и высвобождение ацетилхолина, его взаимодействие с холинорецепторами и гидролиз, обратный нейрональный захват холина (рис. 8.2). Однако в медицинской практике нашли применение только вещества, которые:

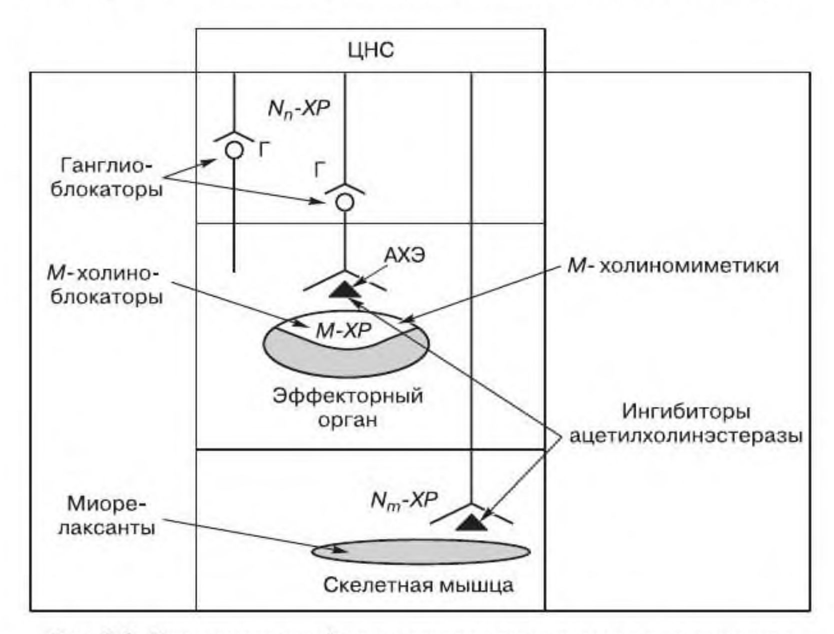


Рис. 8.2. Локализация действия лекарственных средств, влияющих на холинергические синапсы:
АХЭ — ацетилхолинэстераза; *М-ХР* — М-холинорецептор; N_n*-ХР* — холинорецептор нейронального типа; N_m*-ХР* — холинорецептор скелетных мышц; *Г* — ганглии

Таблица 8.1

Подтипы холинорецепторов и эффекты при их стимуляции

Подтипы холинорецепторов	Локализация рецепторов	Эффекты при стимуляции
М-холинорецепторы		
M_1	ЦНС	—
	Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, стимулирующего секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
M_2	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений Угнетение атриовентрикулярной проводимости Снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
M_3 (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки	Сокращение, сужение зрачков (миоз)
	Цилиарная (ресничная) мышца глаза	Сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки	Повышение тонуса и перистальтики (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря
	Экзокринные железы (бронхиальные, слюнные, слезные, потовые; железы желудка и кишечника)	Повышение секреторной функции
M_3 (не иннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
N-холинорецепторы		
N_n	Вегетативные ганглии	Возбуждение ганглионарных нейронов
	Мозговой слой надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина
	Каротидные клубочки	Рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров
N_m	Скелетные мышцы	Сокращение

— непосредственно взаимодействуют с холинорецепторами (холиномиметики и холиноблокаторы);

— нарушают гидролиз ацетилхолина за счет блокады ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства);

— блокируют высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель (ботулинический нейротоксин типа А).

8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы

В эту группу входят *холиномиметики* (прямые стимуляторы холинорецепторов) и *ингибиторы ацетилхолинэстеразы* (непрямые стимуляторы холинорецепторов) (табл. 8.2).

8.1.1. Холиномиметики (стимуляторы холинорецепторов)

Холиномиметики — лекарственные средства, которые стимулируют холинорецепторы подобно медиатору ацетилхолину.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— М-холиномиметики: мускарин*, пилокарпин

— N-холиномиметики: никотин, цитизин

— М-, N-холиномиметики: ацетилхолин*

* — в медицине не применяется

М-холиномиметики — средства, оказывающие прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы.

Четвертичные аммониевые соединения:

$$\left[CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3\right]Cl^-$$

Ацетилхолин

Мускарин

Третичные аммониевые соединения:

Никотин

Пилокарпина гидрохлорид

Цитизин

Мускарин — яд грибов, стимулирует все подтипы М-холинорецепторов. В медицинской практике не применяется. В быту часто встречается отравление мухоморами и грибами рода Волоконница (*Inocybe*) и Говорушка (*Clitocybe*). Симптомы отравления: сужение зрачков, сильное слюнотече-

ние и потоотделение, брадикардия, гипотония, спастические боли в ЖКТ, рвота, диарея, удушье.

Пилокарпин является алкалоидом листьев кустарника Пилокарпуса перистолистного (*Pilocarpus Jaborandi*), произрастающего в Южной Америке. Синтез пилокарпина осуществил в 1936 г. Н.А. Преображенский. Пилокарпин оказывает прямое стимулирующее действие на М-холинорецепторы и вызывает эффекты ацетилхолина и возбуждения парасимпатических нервов. Он применяется только в офтальмологии, местно в виде глазных лекарственных форм для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

Термин «глаукома» объединяет группу глазных болезней, которые характеризуются постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления. Величина глазного давления зависит от соотношения между образованием внутриглазной жидкости и ее оттоком. В норме внутриглазное давление составляет от 16 до 26 мм рт. ст. Различают две формы глаукомы: открытоугольную и закрытоугольную. Открытоугольная форма глаукомы связана с нарушением дренажной системы глаза, по которой осуществляется отток внутриглазной жидкости; радужно-роговичный угол при этом открыт. Закрытоугольная форма (острый приступ глаукомы) развивается при блокаде (закрытии) радужно-роговичного угла. Внутриглазное давление при этом повышается до 60–80 мм рт. ст. Снижения внутриглазного давления при глаукоме можно достичь путем улучшения оттока внутриглазной жидкости и уменьшения ее образования.

В основе лечения глаукомы пилокарпином лежит его способность суживать зрачок (миотическое действие). Зрачок представляет собой отверстие в радужной оболочке глаза, имеющей круговую (сфинктер) и радиальную (дилататор) мышцы. Сфинктер зрачка иннервируется парасимпатическим нервом (*n. oculomotorius*). Дилататор зрачка иннервируется симпатическим нервом (*n. sympaticus*). При сокращении круговой мышцы зрачок суживается, а при расслаблении — расширяется.

Введение пилокарпина вызывает сужение зрачка вследствие сокращения круговой мышцы радужной оболочки. Расположенные по ее периферии пространства радужно-роговичного угла (фонтановы) и венозный синус склеры (шлеммов канал) раскрываются, и отток жидкости из передней камеры глаза улучшается, что приводит к снижению внутриглазного давления.

В то же время сокращение круговой мышцы приводит к расслаблению цинновой связки, вследствие чего капсула хрусталика перестает растягиваться и хрусталик приобретает более выпуклую форму. Глаз устанавливается на близкое видение. Такое явление называется спазмом аккомодации (это побочный эффект пилокарпина). Назначают пилокарпин в виде водных растворов; растворов с добавлением полимерных соединений, оказывающих пролонгированное действие; мазей и специальных пленок из полимерного материала. Обычно в глаз инстиллируют по 2 капли 1–2% раствора 3–4 раза в день. Миоз развивается через 10–30 мин. Максимальное снижение внутриглазного давления наблюдается через 1,5–2 ч.

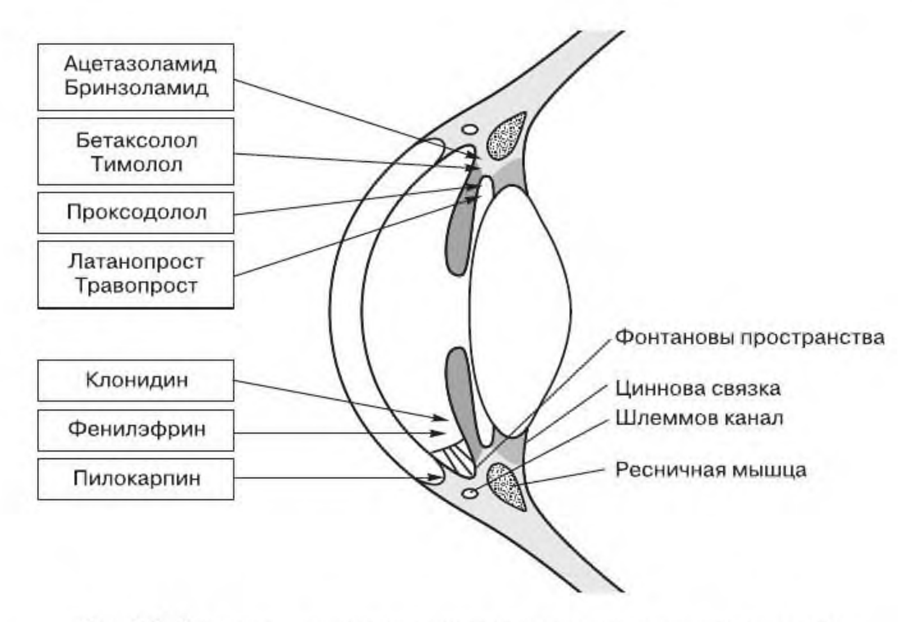


Рис. 8.3. Средства, снижающие внутриглазное давление при глаукоме

Для снижения внутриглазного давления при глаукоме применяются также β-адреноблокаторы (тимолол, бетаксолол), α-, β-адреноблокаторы (проксодолол), диуретики — ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, бринзоламид), аналоги простагландина $F_{2\alpha}$ — высокоселективные агонисты простагландиновых FP-рецепторов (латанопрост и травопрост), α-адреномиметики (клонидин, фенилэфрин), комбинированный препарат Фотил (пилокарпин + тимолол) (рис. 8.3).

N-холиномиметики — средства, оказывающие прямое стимулирующее влияние преимущественно на N-холинорецепторы нейронального типа (Nn), локализованные на нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках и ЦНС.

Никотин — алкалоид листьев табака пиридинметилпирролидин. Используют в экспериментальной фармакологии и физиологии. В медицинской практике применяют для лечения никотиновой зависимости в виде жевательной резинки и пластыря (Никоретте, Никотинель).

Цитизин — алкалоид, содержащийся в растениях ракитнике и термопсисе. По химической структуре относится к вторичным аминам. Стимулирует N-холинорецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает дыхательный центр. Цитизин выпускается в виде 0,15% раствора под названием «Цититон» и применяется при угнетении дыхательного центра (редко).

В настоящее время цитизин входит в состав препарата Табекс, облегчающего отвыкание от курения табака.

М-, N-холиномиметики

Ацетилхолин является медиатором в холинергических синапсах, по химической структуре представляет собой четвертичное аммониевое

соединение. Поэтому при введении в организм извне (как лекарственное средство), он не проникает через ГЭБ и вызывает только периферические эффекты.

Ацетилхолин стимулирует М- и N-холинорецепторы и вызывает эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Возбуждая периферические М-холинорецепторы, он вызывает брадикардию, расширение периферических кровеносных сосудов и понижение АД, усиление перистальтики ЖКТ, сокращение мускулатуры бронхов, матки, желчного и мочевого пузыря, усиление секреции бронхиальных и пищеварительных желез, сужение зрачков (миоз), спазм аккомодации. Возбуждая периферические N-холинорецепторы, он усиливает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях и с соматических нервов на скелетные мышцы. В организме ацетилхолин легко разрушается под влиянием фермента ацетилхолинэстеразы и поэтому в качестве лекарственного средства не применяется.

8.1.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства, непрямые холиномиметики) — лекарственные средства, инактивирующие фермент ацетилхолинэстеразу, в результате чего происходит накопление ацетилхолина в холинергических синапсах и усиление его влияния на М- и N-холинорецепторы органов и скелетных мышц.

Ацетилхолинэстераза локализуется в местах выделения ацетилхолина: в постганглионарных окончаниях парасимпатических нервов, в парасимпатических и симпатических ганглиях, в окончаниях соматических (двигательных) нервов. Это белок с двумя активными центрами — анионным и эстеразным. Положительно заряженный четвертичный атом азота в молекуле ацетилхолина связывается с анионным центром, а углеводород карбонильной группы — с эстеразным центром. Ацетилхолинэстераза гидролизует ацетилхолин до холина и уксусной кислоты. Процесс гидролиза длится 100 мкс.

При ингибировании ацетилхолинэстеразы ацетилхолин накапливается в окончаниях нервов, и действие его на холинорецепторы становится более выраженным и продолжительным.

Препараты, блокирующие ацетилхолинэстеразу, действуют подобно М-,N-холиномиметикам, но их эффекты реализуются через ацетилхолин. Поэтому ингибиторы ацетилхолинэстеразы называют еще непрямыми холиномиметиками. М-холиномиметическое действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы проявляется в виде повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря, матки и др.), миоза и спазма аккомодации, брадикардии, снижения АД, усиления секреции бронхиальных, пищеварительных и потовых желез. N-холиномиметическое действие проявляется в отношении нервно-мышечной передачи и вегетативных ганглиев.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия:

— Четвертичные аммониевые соединения: неостигмина метилсульфат (Прозерин), дистигмина бромид (Убретид), пиридостигмина бромид (Калимин)

— Третичные аммониевые соединения: галантамин (Реминил), ривастигмин (Экселон)

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия: фосфорорганические соединениия (ФОС) *

* — в медицине не применяются

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия образуют непрочные связи с ацетилхолинэстеразой. Через несколько часов ее активность восстанавливается, и действие этих лекарственных средств прекращается.

В практической медицине используются эффекты этих препаратов на гладкомышечные органы (ЖКТ, мочевой пузырь), нервно-мышечную передачу и ЦНС.

Четвертичные аммониевые соединения не проникают через ГЭБ в ткани мозга, а третичные аммониевые соединения проникают.

Четвертичные аммониевые соединения

$\cdot CH_3SO_4^-$

Неостигмина метилсульфат

$\cdot Br^-$

Пиридостигмина бромид

$\cdot 2Br^-$

Дистигмина бромид

Третичные аммониевые соединения

$\cdot HBr$

Галантамина гидробромид

Ривастигмин

Неостигмина метилсульфат является синтетическим соединением, содержащим четвертичный атом азота. Обладает выраженной обратимой антихолинэстеразной активностью, оказывает преимущественное влияние на периферические системы, плохо проникает через ГЭБ. Улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез. Вызывает брадикардию, понижение АД. Суживает зрачок, понижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации. Препарат после приема внутрь плохо всасывается из ЖКТ в кровь. Биодоступность составляет 2% . Метаболизируется в печени с образованием малоактивного триметиламмония. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 0,7–1 ч. Выводится почками.

Применяют:

— при миастении, двигательных нарушениях после черепно-мозговых травм, при параличах, после перенесенного менингита, энцефалита, полиомиелита. Вводят внутрь, п/к, в/м;

— при постоперационной атонии ЖКТ и мочевого пузыря. Назначают внутрь по 0,01–0,015 г 2–3 раза в сутки; п/к, в/м по 1 мл 0,05% раствора 1–2 раза в день;

— для снятия остаточного нервно-мышечного блока после применения мышечных релаксантов антидеполяризующего действия препарат вводят в/в несколько раз по 3 мл 0,05% раствора (максимально можно ввести не более 10–12 мл);

— при глаукоме в настоящее время применяется редко в виде 0,5% раствора.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, брадикардия, снижение АД, повышение тонуса бронхов, подергивание скелетных мышц. Препарат противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, стенокардии, брадикардии, атеросклерозе.

Пиридостигмина бромид по сравнению с неостигмина метилсульфатом применяется в более высоких дозах, но действует более продолжительно. Для лечения тяжелых форм миастении, а также атонии ЖКТ, мочевого пузыря препарат принимают внутрь в дозе 30–60 мг в сутки в 3–6 приемов.

Дистигмина бромид является четвертичным аммониевым основанием, не проникает через ГЭБ. Действует более продолжительно, чем неостигмина метилсульфат. Метаболизируется путем гидролиза, выводится с мочой. Применяется для профилактики и лечения постоперационной атонии ЖКТ, мочевого пузыря, для лечения миастении. Применяют внутрь по 0,0005 г 1 раз в сутки и под кожу по 1 мл 0,05% раствора. Повторные инъекции делают не ранее чем через 24 ч после первого введения.

Третичные аммониевые соединения проникают через ГЭБ в ткани мозга.

Галантамин ингибирует ацетилхолинэстеразу в периферических тканях (скелетных мышцах, внутренних органах) и применяется по тем же показаниям, что и неостигмина метилсульфат. Галантамин, являясь третичным аммониевым основанием, проникает через ГЭБ, усиливает процессы возбуждения в холинергических синапсах ЦНС, вследствие чего может использоваться для лечения остаточных явлений перенесенного полиомиелита, при спастических формах церебрального паралича, при болезни Альцгеймера.

Ривастигмин легко проникает через ГЭБ, блокирует ацетилхолинэстеразу, увеличивает содержание ацетилхолина в головном мозге и гиппокампе и таким образом способствует улучшению холинергической нервной передачи. Применяется для лечения болезни Альцгеймера. На фоне курсового применения препарата отмечается улучшение когнитивных функций. Клинический эффект начинает проявляться с 12-й недели лечения и сохраняется на протяжении всего периода приема препарата. Ривастигмин быстро и полно всасывается из ЖКТ (пища замедляет всасывание препарата). Связь с белком плазмы 40%. $T_{1/2}$ 1 час. Выводится почками в виде метаболитов. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени.

При передозировке ингибиторов ацетилхолинэстеразы обратимого действия применяют М-холиноблокаторы (атропин).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия. К этой группе относятся фосфорорганические соединения (ФОС), которые необратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу за счет образования ковалентных связей с активным центром фермента. В настоящее время в медицине они не применяются из-за высокой токсичности. ФОС используются в быту для уничтожения насекомых в качестве инсектицидов и в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов, гербицидов, дефолиантов.

Острые отравления ФОС проявляются в виде брадикардии, снижения АД, спазмов бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря, обильной саливации, миоза, подергивания мышц и требуют неотложного вмешательства.

Удаление ФОС из организма проводят методами гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа. Для ускорения выведения их с мочой применяют форсированный диурез.

Для лечения острых отравлений ФОС применяют М-холиноблокаторы (атропин и атропиноподобные средства) и специфические антагонисты — реактиваторы ацетилхолинэстеразы.

Реактиваторы ацетилхолинэстеразы — лекарственные средства, восстанавливающие активность ацетилхолинэстеразы: тримедоксима бромид (Дипироксим), аллоксим, изонитрозин.

Реактиваторы холинэстеразы содержат в молекуле оксимную группу (–NOH), которая дефосфорилирует ингибированную ацетилхолинэстеразу и восстанавливает ее активность. Препараты используются в условиях стационара при отравлении ФОС. Применяют парентерально в сочетании с М-холиноблокаторами (атропином).

$$\left[\begin{array}{cc} CH{=}NOH & CH{=}NOH \\ N^+ & N^+ \\ CH_3{-}CH_2{-}CH_3 & \end{array} \right] 2Br^- \cdot H_2O$$

Тримедоксима бромид

$$\left[\begin{array}{c} CH{=}NOH \\ N^+ \quad CH{=}NOH \\ CH_2{-}CH{=}CH_2 \end{array} \right] Br^-$$

Аллоксим

$$\begin{matrix} & CH_3 & N-OH & \\ H_3C-N & -CH_2-C(=N-OH)-C(=O)-CH_3 & \cdot HCl \end{matrix}$$

Изонитрозин

Тримедоксима бромид и *аллоксим* относятся к четвертичным аммониевым соединениям и поэтому плохо проникают через ГЭБ.

Изонитрозин — третичный амин, хорошо проникает в ЦНС, вводят в/м или в/в по 3 мл 40% раствора.

Показателями эффективности лечения являются прекращение бронхоспазма, миофибрилляции и стойкое повышение активности ацетилхолинэстеразы в крови.

Таблица 8.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Торговое (патентованное) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Пилокарпина гидрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*)	Пилокарпин	Тюбик-капельницы по 1,5 мл 1% р-ра Мазь глазная 1, 2% Пленки глазные (содержат по 0,0027 г пилокарпина)	После инстилляции раствора в конъюнктивальный мешок следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания пилокарпина в кровь
Неостигмина метилсульфат (*Neostigmini methylsulfas*)	Прозерин	Таблетки по 0,015 г Ампулы по 1 мл 0,05% р-ра	Принимать внутрь за 30 мин до еды. Не принимать двойных доз. В период лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций
Галантамин (*Galanthamini hydrobromidum*)	Реминил	Таблетки по 0,008 г Капсулы по 0,004, 0,008, 0,012 г Ампулы по 1 мл 0,1, 0,25, 0,5 и 1% р-ра	Начинают лечение с малых доз, которые постепенно увеличивают
Пиридостигмина бромид (*Pyridostigmini bromidum*)	Калимин	Таблетки и драже по 0,06 г Ампулы по 1 мл 0,5% р-ра	В период лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций
Дистигмина бромид (*Distigmini bromidum*)	Убретид	Таблетки по 0,0005 г Ампулы по 1 мл 0,05% р-ра	Принимать внутрь 1 раз в сутки за 30 минут до завтрака. В период лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций

8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы

В эту группу входят вещества, блокирующие М-холинорецепторы (*М-холиноблокаторы*), N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (*ганглиоблокаторы*) и скелетных мышц (*миорелаксанты периферического действия, курареподобные средства*), а также средства, уменьшающие выделение ацетилхолина (табл. 8.3).

8.2.1. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы — лекарственные средства, уменьшающие или прекращающие взаимодействие медиатора ацетилхолина и М-холиномиметиков с М-холинорецепторами клеток исполнительных органов.

М-холиноблокаторы уменьшают влияние парасимпатической нервной системы на внутренние органы; при этом ацетилхолин продолжает выделяться из окончаний холинергических нервов, но не в состоянии возбудить заблокированные холинорецепторы. С помощью М-холиноблокаторов можно уменьшить влияние парасимпатических нервов на функцию внутренних органов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Алкалоиды группы атропина и платифиллина:

атропин, препараты красавки, гоматропина гидробромид, платифиллин

— Синтетические М-холиноблокаторы:

метацин, пирензепин (Гастроцепин), ипратропия бромид (Атровент), тровентол, тропикамид (Мидриацил)

Алкалоиды группы атропина и платифиллина. В группу М-холиноблокаторов растительного происхождения входят алкалоиды, полученные из растений семейства пасленовых (*Solanaceae*): красавки (*Atropa belladonna*), белены (*Hyosciamus niger*), дурмана (*Datura stramonium*).

Название «*Atropa belladonna*» состоит из двух слов. «*Atropa*» означает «три судьбы, приводящие к бесславному окончанию жизни», а «*belladonna*» — «очаровательная женщина». Экстракт из этого растения женщины закапывали в глаза для придания определенного блеска, что, как считалось, делало их красивыми.

$$\begin{array}{l} H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \qquad\qquad\quad O \;\; H \\ \;|\qquad\;\; \rangle N-CH_3 \;\rangle CH-O-\overset{\|}{C}-\overset{|}{C}-C_6H_5 \\ H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \qquad\qquad\qquad\;\; CH_2OH \end{array}$$

Атропин

Атропин по химической структуре является сложным эфиром тропана и D, L-тропановой кислоты. Получен синтетическим путем. Атропин блокирует все подтипы М-холинорецепторов и поэтому обладает широким спектром эффектов.

Орган зрения. При местном применении атропин, парализуя влияние парасимпатического нерва на глаз, вызывает расслабление сфинктера зрачка радужной оболочки, вследствие чего происходит расширение зрачка (мидриаз). Расслабление ресничной (цилиарной) мышцы вызывает натяжение ресничного пояска (цинновой связки), вследствие чего происходит уменьшение кривизны хрусталика и глаз устанавливается на дальнее видение. Такое состояние называется параличом аккомодации (рис. 8.4). Свойство М-холиноблокаторов вызывать расширение зрачка и паралич аккомодации широко используется в офтальмологии для исследования глазного дна и определения истинной рефракции, а также для лечения острых воспалительных заболеваний (ирита, иридоциклита, кератита) и при травмах глаза. Вызванное атропином расслабление мышц глаза способствует

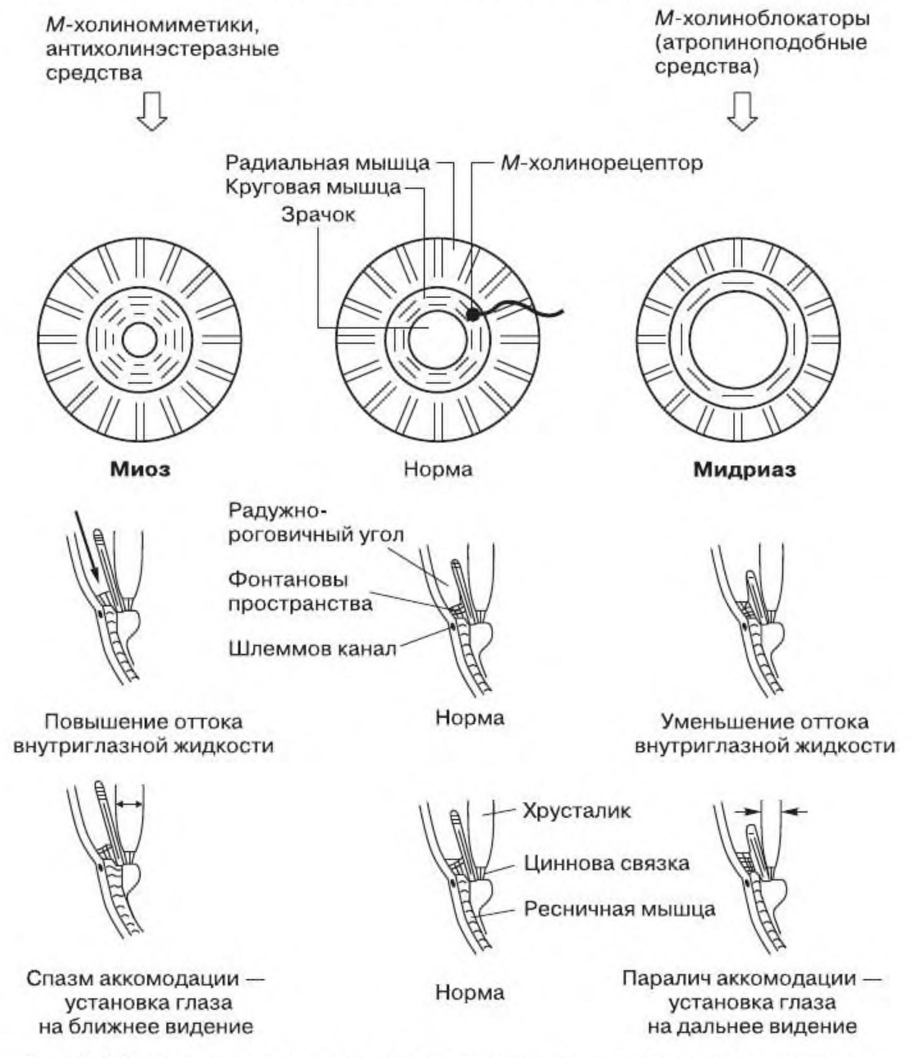


Рис. 8.4. Эффекты веществ, влияющих на холинергическую иннервацию глаза

его функциональному покою. После инстилляции в глаз 0,5–1% раствора атропина максимальное расширение зрачка наблюдается через 30–40 мин и сохраняется до 7–10 дней. Паралич аккомодации наступает через 1–3 ч и длится 8–12 дней. При расслаблении цилиарной мышцы и расширении зрачков нарушается отток внутриглазной жидкости, и у больных глаукомой может повыситься внутриглазное давление. Атропин и другие М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме.

Гладкомышечные органы. Блокируя М-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатических нервов на гладкомышечные органы, при этом снижается тонус мышц ЖКТ, мочевого пузыря, мочевыводящих и желчевыводящих протоков, бронхов. Атропин обладает сильным спазмолитическим действием и поэтому применяется при заболеваниях, сопровождающихся спазмом гладкомышечных органов: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме. При болях, вызванных спазмом гладкомышечных органов, атропин часто комбинируют с анальгетиками.

Однако при снижении тонуса гладких мышц могут возникнуть отрицательные явления в виде запоров и нарушения мочеиспускания. Препарат противопоказан при атонии ЖКТ и мочевого пузыря.

Железы внешней секреции. Атропин снижает функцию желез внешней секреции (за исключением молочных желез) и уменьшает выделение секрета слюнных, пищеварительных, бронхиальных, слезных, носоглоточных и потовых желез. Это проявляется в виде сухости во рту и пазухах носа, сухости кожи.

Сердечно-сосудистая система. Атропин вызывает тахикардию. Этот эффект связан с ослаблением тормозного влияния блуждающего нерва на М-холинорецепторы миокарда и усилением влияния симпатического нерва. В связи с этим атропин применяется при брадикардии и атриовентрикулярной блокаде вагусного пороисхождения. Атропин противопоказан при тахикардии, стенозе митрального клапана, сердечной недостаточности. Он практически не влияет на АД.

Центральная нервная система. Атропин проникает через ГЭБ и оказывает сложное влияние на ЦНС. За счет центрального холинолитического действия он уменьшает дрожание и мышечное напряжение у больных паркинсонизмом, но как противопаркинсоническое средство в настоящее время не применяется. В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, судороги, галлюцинации. Устраняет рефлекторные реакции, связанные с возбуждением блуждающего нерва и применяется в анестезиологии для предупреждения бронхо- и ларингоспазма, уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез.

Атропин является специфическим антидотом при отравлении прямыми М-холиномиметиками и ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Атропин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. Проникает через ГЭБ. Умеренно связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени путем гидро-

лиза с образованием тропина и тропановой кислоты. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,5 ч. Выводится почками (30–50% в неизмененном виде).

Применяют атропин внутрь, парентерально и местно (в виде глазных лекарственных форм). Внутрь назначают в дозе 0,00025–0,0005–0,001 г 1–2 раза в день за 30–40 мин до еды. Парентерально вводят по 0,25–0,5–1 мл 0,1% раствора.

Препараты красавки применяют в качестве спазмолитических средств при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни и других заболеваниях, сопровождающихся спазмами гладкомышечных органов брюшной полости; бронхиальной астме; брадикардии.

В медицине используют листья, настойку, экстракты красавки — густой и сухой. Экстракт красавки входит в состав таблеток Бекарбон, Бесалол; свечей Бетиол, Анузол; препарата Солутан и др.

Гоматропина гидробромид — сложный эфир тропина и миндальной кислоты. По фармакологическим свойствам близок к атропину, но отличается меньшей активностью и меньшей продолжительностью действия. Применяется в офтальмологической практике для расширения зрачков в виде 0,25–0,5–1% растворов. Расширение зрачков наступает быстро и продолжается до 20 ч.

```
              H     OH
H3C—N               |
                OOC—CH—C6H5 · HBr
```

Гоматропина гидробромид

Платифиллина гидротартрат — алкалоид крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*), производное метилпирролизидина, третичное аммониевое основание. По М-холиноблокирующему действию менее активен, чем атропин. Сильнее чем атропин угнетает N-холинорецепторы вегетативных ганглиев. Оказывает угнетающее влияние на ЦНС. Обладает прямым миотропным спазмолитическим (папавериноподобным) действием. Платифиллин расширяет зрачки; действие менее продолжительное, чем у атропина и гоматропина. Показания к применению: спазмы гладкомышечных органов, спазмы сосудов головного мозга, спазмы периферических сосудов. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. Внутрь принимают по 0,003–0,005 г 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды. Парентерально вводят 1–2 мл 0,2% раствора. В офтальмологии применяют 1–2% растворы.

```
                           CH3  OH
                           |    |
H3C—CH=C——CH2—CH—C—CH3
        |                  |
      O=C                  C=O
        |                  |
        O                  O
        |                  |
       HC——CH—CH—CH2
       |      |      |
     H2C     N     CH2
        \   / \   /
        CH2     CH2
```

Платифиллин

Синтетические М-холиноблокаторы

Метацин по химической структуре является четвертичным аммониевым основанием. Плохо проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер и оказывает главным образом периферическое М-холиноблокирующее действие.

Метацин

Вызывает фармакологические эффекты, подобные эффектам атропина. По влиянию на бронхиальную мускулатуру более активен, чем атропин. Сильнее подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез. Расслабляет гладкие мышцы пищевода, желудка, кишечника. По сравнению с атропином метацин более удобен для применения, так как его влияние на ЦНС, сердце (тахикардия), глаз (мидриаз, паралич аккомодации) выражено в меньшей степени. Применяется для лечения заболеваний, сопровождающихся спазмами гладкомышечных органов: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, почечной и печеночной колик, бронхиальной астмы; для уменьшения осложнений во время и после наркоза, при рентгенологических исследованиях ЖКТ. Препарат назначают внутрь по 0,002–0,005 г 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды. Курс лечения 2–4 недели. Парентерально вводят 0,5–2 мл 0,1% раствора. Побочные эффекты метацина аналогичны таковым у атропина, но менее выражены. Препарат противопоказан при глаукоме и гипертрофии предстательной железы. Применяется редко.

Пирензепин блокирует преимущественно M_1-холинорецепторы и применяется в качестве антисекреторного средства при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. гл. 30 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения»).

Пирензепин

Ипратропия бромид и *тровентол* блокируют M_3-холинорецепторы бронхиальных желез и гладкой мускулатуры трахеи и бронхов. Оказывают выраженное бронхолитическое действие. Уменьшают секрецию бронхиальных желез и желез слизистой носа. Применяются для профилактики и лечения хронических обструктивных бронхолегочных болезней (в том

числе бронхиальной астмы), обусловленных гиперактивностью холинергической системы.

Ипратропия бромид

У ипратропия бромида максимальный бронхолитический эффект развивается через 1 ч после ингаляционного введения и сохраняется 5–6 ч. При ингаляционном введении мало всасывается через слизистые оболочки дыхательных путей в кровь. Не кумулирует, не проникает через ГЭБ. Период полувыведения $T_{1/2}$ составляет 2 ч. Препарат вводят ингаляционно по 2 вдоха (2 раза по 20 мкг) 3–4 раза в день.

Побочные эффекты: в отдельных случаях может вызывать сухость во рту, при попадании в глаза могут появиться легкие и обратимые нарушения аккомодации. Противопоказан при глаукоме и в первом триместре беременности. При гипертрофии предстательной железы препарат назначают с осторожностью.

Тропикамид применяется в офтальмологии. Блокирует М-холинорецепторы сфинктера радужки и цилиарной мышцы, вызывая мидриаз и паралич аккомодации. Для исследования глазного дна инстиллируют в глаза 1–2 капли 0,5–1% раствора. Действие наступает быстро, через 5–10 мин, максимиальное расширение зрачков наблюдается через 20–45 мин и продолжается 1–2 ч. Исходная величина зрачков восстанавливается через 6 ч.

Тропикамид

Тропикамид хорошо всасывается через слизистую оболочку слезного канала в кровь и может оказывать нежелательные системные эффекты (головную боль, тахикардию, сухость во рту). Противопоказан при глаукоме.

По продолжительности действия на глаза М-холиноблокаторы можно расположить в следующем порядке: атропин > гоматропина гидробромид > тропикамид.

В настоящее время М-холиноблокаторы могут классифицироваться также по преимущественному влиянию на разные типы М-холинорецепторов:

— Неселективные: атропин (блокирует все типы М-холинорецепторов).

— Селективные:

- блокатор M_1-холинорецепторов: пирензепин;
- блокатор M_3-холинорецепторов: ипратропия бромид.

8.2.2. Ганглиоблокирующие препараты (ганглиоблокаторы)

Химическая передача возбуждения в симпатических и парасимпатических ганглиях осуществляется с помощью медиатора ацетилхолина, выделяемого окончаними преганглионарных нейронов.

Ганглиоблокаторы — лекарственные средства, способные блокировать N_n-холинорецепторы вегетативных ганглиев и тормозить передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов.

Ганглиоблокаторы блокируют одновременно симпатические и парасимпатические ганглии. Под влиянием ганглиоблокаторов происходит уменьшение влияния ЦНС на внутренние органы, то есть осуществляется химическая денервация органов. Ганглиоблокаторы блокируют N_n-холинорецепторы в мозговом веществе надпочечников, уменьшая выработку гормона адреналина.

Под воздействием ганглиоблокаторов происходит значительное понижение АД, что связано с уменьшением влияния симпатической системы через ганглии. Уменьшение выработки адреналина является дополнительным механизмом снижения АД под влиянием ганглиоблокаторов.

Торможение проведения импульсов в ганглиях парасимпатической системы приводит к нарушению аккомодации, расширению бронхов, уменьшению моторики ЖКТ, угнетению секреции желез, понижению тонуса мочевого пузыря, учащению сердечных сокращений. Такой широкий спектр фармакологической активности позволял применять ганглиоблокаторы при артериальной гипертензии, спазмах периферических сосудов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и другой патологии. Однако применение ганглиоблокаторов сопровождалось рядом серьезных отрицательных побочных явлений: тахикардией, атонией ЖКТ и мочевого пузыря, сухостью во рту, расширением зрачков. После применения ганглиоблокаторов больные должны находиться в горизонтальном положении 2–2,5 ч, поскольку при быстрой смене положения тела из горизонтального в вертикальное может наступить *ортостатическая гипотензия.* По этой причине использование ганглиобокаторов стало более ограниченным. В настоящее время ганглиоблокаторы применяются главным образом для купирования гипертонического криза. В анестезиологии ганглиоблокаторы применяются для кратковременного снижения АД (управляемой гипотонии) и предупреждения вегетативных рефлекторных реакций, связанных с оперативным вмешательством. При операциях на мозге и легких они уменьшают развитие отека.

Применение ганглиоблокаторов противопоказано при выраженной гипотензии и развившемся шоке, при болезнях печени, почек, глаукоме, склонности к тромбозам. Осторожность нужна при назначении ганглиоблокаторов лицам пожилого возраста.

При передозировке или отравлении ганглиоблокаторами развивается гипотензия, для устранения которой применяют адреномиметические средства, повышающие АД. Показано применение аналептических

средств, восстанавливающих дыхание, и М-холиномиметиков, устраняющих нарушение аккомодации и нормализующих тонус и моторику ЖКТ и мочевого пузыря.

Азаметония бромид является бис-четвертичным симметричным соединением с расстоянием между катионными головками в 5 атомов. Он плохо всасывается из ЖКТ в кровь, поэтому используется парентерально. Действие продолжается 3–4 ч.

Показаниями к применению являются гипертонический криз, управляемая гипотония; профилактика отека легких и мозга при проведении хирургических операций. Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, сухость во рту, слабость, головокружение, тахикардия, мидриаз, атония ЖКТ и мочевого пузыря.

Препарат противопоказан при гипотонии, глаукоме, дегенеративных изменениях в ЦНС, нарушении функций печени и почек, тромбофлебите.

$$(CH_3)_2(C_2H_5)\overset{+}{N}-(CH_2)_2-\underset{}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{N}}-(CH_2)_2-\overset{+}{N}(C_2H_5)(CH_3)_2 \cdot 2Br^-$$

Азаметония бромид

Трепирия йодид — несимметричное бис-четвертичное аммониевое соединение. Вводят в/в капельно в виде 1% раствора. Действие наступает через 2–3 мин и продолжается 10–15 мин. Кратковременное действие трепирия йодида позволяет с успехом применять его в анестезиологии для управляемой гипотонии. Снижение АД и связанное с этим уменьшение кровотечения из сосудов при оперативных вмешательствах облегчают проведение операций. В настоящее время применяется редко.

Таблица 8.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Атропина сульфат (*Atropini sulfas*)	Атропин	Таблетки по 0,0005 г Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра Флаконы (глазные капли) по 5 мл 1% р-ра Пленки глазные, содержащие по 1,6 мг атропина сульфата	Внутрь принимают за 30–40 мин до еды. При появлении сухости во рту можно использовать леденцы или жевательную резинку. После инстилляции раствора в конъюнктивальный мешок следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания атропина в кровь
Платифиллина гидротартрат (*Platyphyllini hydrotartras*)	Платифиллин	Таблетки по 0,005 г Ампулы по 1 мл 0,2% р-ра	Внутрь принимают за 30–40 мин до еды

Окончание табл. 8.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Ипратропия бромид (*Ipratropii bromidum*)	Атровент	Аэрозоль для ингаляций	При появлении сухости во рту можно использовать леденцы или жевательную резинку
Тропикамид (*Tropicamidum*)	Мидриацил	Флаконы-капельницы по 5 мл 0,5% р-ра	После инстилляции раствора в конъюнктивальный мешок следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания тропикамида в кровь
Азаметония бромид (*Azamethonii bromidum*)	Пентамин	Ампулы по 1 и 2 мл 5% р-ра	Для предупреждения ортостатической гипотензии больные после введения препарата должны лежать 1,5–2 ч

8.2.3. Миорелаксанты периферического действия

Миорелаксанты периферического действия (курареподобные средства) — лекарственные средства, нарушающие передачу импульсов с двигательных нервов на скелетные мышцы, что вызывает их расслабление (табл. 8.5).

Родоначальником этой группы препаратов является кураре — стрельный яд, представляющий собой смесь экстрактов из южноамериканских растений различных видов *Strychnos* и *Chondrodendron*. Необработанный кураре представляет собой тягучую массу темного цвета, растворимую в воде. Пропитанные этой массой стрелы при попадании в животных вызывали их обездвижение или смерть, чем широко пользовались южноамериканские индейцы. Мясо этих животных индейцы употребляли в пищу, и оно не оказывало какого-либо токсического действия. Впоследствии было установлено, что по химической структуре кураре и все остальные мышечные релаксанты являются бис-четвертичными аммониевыми соединениями и не всасываются из ЖКТ.

При парентеральном введении кураре или подобных ему веществ наблюдается расслабление скелетной мускулатуры и полное обездвижение. Парализующее влияние этих средств осуществляется в определенной последовательности. Сначала расслабляется мимическая мускулатура лица, затем мышцы шеи, конечностей, туловища и в последнюю очередь — межреберные мышцы и диафрагма. При передозировке смерть наступает от асфиксии, так как вследствие паралича дыхательной мускулатуры дыхание прекращается. Сознание и чувствительность при этом сохраняются до последнего момента. Вызываемый кураре и другими веществами этого ряда паралич мускулатуры является обратимым. Будучи расслабленными, мышцы сохраняют возбудимость и при прямом раздражении их электрическим током сокращаются.

Препараты кураре способствуют высвобождению гистамина из тканей, что приводит к бронхоспазму, повышенной саливации и снижению АД. Антигистаминные средства предупреждают эти эффекты.

На ЦНС курареподобные препараты действия не оказывают, поскольку не проникают через ГЭБ.

Миорелаксанты периферического действия используются в медицинской практике при хирургических операциях, требующих расслабления мышц и перевода больного на искусственное дыхание. Их применяют иногда для лечения столбняка.

В молекуле миорелаксантов периферического действия имеется два положительно заряженных атома азота (катионные центры), которые взаимодействуют с анионными структурами N_m-холинорецепторов скелетных мышц. В результате такого взаимодействия нарушается передача возбуждения с двигательного нерва на мышцу, то есть развивается нервно-мышечный блок (табл. 8.4).

Таблица 8.4

Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Показатели	Антидеполяризующие миорелаксанты	Деполяризующие миорелаксанты
Механизм развития нервно-мышечного блока	Блокада N_n-холинорецепторов, препятствие деполяризующему действию ацетилхолина	Стойкая деполяризация нервно-мышечной пластинки
Фазы действия	Фаза расслабления	Фаза мышечной фибрилляции Фаза расслабления
Продолжительность миорелаксирующего действия	20–40–60 мин	5–10 мин
Влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы	Устранение нервно-мышечного блока, восстановление тонуса мышц	Усиление нервно-мышечного блока Усиление миорелаксации

В зависимости от механизма развития нервно-мышечного блока миорелаксанты разделяют на три группы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Недеполяризующие (однофазные): пипекурония бромид (Ардуан), диплацина дихлорид, атракурия безилат (Атракурий, Атракуриум, Тракриум)

— Деполяризующие (двухфазные): суксаметония йодид (Дитилин)

— Смешанного типа действия: диоксоний

По продолжительности миорелаксирующего действия их можно разделить на три группы:

— Короткого действия (5–10 мин):
суксаметоний

— Средней продолжительности действия (до 30 мин):
атракурия безилат, диоксоний
— Длительного действия (30 мин и более):
пипекурония бромид, диплацина дихлорид

Недеполяризующие (однофазные) миорелаксанты блокируют N_m-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними ацетилхолина, вследствие чего не происходит деполяризации концевой нервно-мышечной пластинки и, как следствие — наступает расслабление скелетных мышц (однофазное действие). Недеполяризующие мышечные релаксанты называют еще конкурентными, потому что при повышении концентрации ацетилхолина в области концевой пластинки он вытесняет препараты этой группы с N_m-холинорецепторов, и нервно-мышечная передача восстанавливается. Напротив, если повысить содержание недеполяризующих мышечных релаксантов, то снова наступит блокирующий эффект и произойдет расслабление мышц.

Фармакологическими антагонистами этих соединений являются антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат), которые, угнетая активность ацетилхолинэстеразы, увеличивают в нервно-мышечном синапсе содержание ацетилхолина, прекращают (ослабляют) тем самым действие недеполяризующих мышечных релаксантов и восстанавливают нервно-мышечную проводимость. Их применяют при передозировке или для устранения остаточного нервно-мышечного блока после введения недеполяризующих мышечных релаксантов.

Пипекурония бромид применяют для релаксации мышц при различных хирургических вмешательствах. В обычных дозах он не вызывает изменения деятельности сердечно-сосудистой системы, не вызывает высвобождения гистамина. Препарат вводят в/в. Миорелаксация наступает через 1 мин, пик эффекта — через 3–4 мин, продолжительность действия 35–45 мин.

Пипекурония бромид

Мышечный тонус восстанавливается через 60 мин. С белком плазмы практически не связывается, метаболизируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 114–116 мин. Выделяется с мочой (80%) и желчью (10%). Из побочных эффектов следует отметить повышение АД, са-

ливацию, кожный зуд. Препарат противопоказан при миастении, в ранние сроки беременности и при нарушении функций печени и почек.

Диплацина дихлорид применяют для облегчения интубации трахеи при эндотрахеальном наркозе и для более полного расслабления мускулатуры при оперативных вмешательствах в условиях наркоза с искусственной вентиляцией легких.

Диплацина дихлорид

Препарат вводят в/в. Миорелаксация наступает через 1–2 мин и продолжается около 1 ч.

Атракурия безилат по характеру действия близок к другим препаратам этой группы. Оказывает быстрое, легкообратимое миорелаксирующее действие, которое длится 15–30 мин. Мало кумулирует.

Деполяризующие (двухфазные) миорелаксанты.

Суксаметония йодид по химическому строению представляет собой удвоенную молекулу ацетилхолина.

Подобно ацетилхолину, суксаметония йодид взаимодействует с N_m-холинорецепторами нервно-мышечной пластинки, вызывая ее деполяризацию.

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-(CH_2)_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3\cdot 2I^-$$

Суксаметония йодид

Этот начальный эффект (первая фаза) проявляется в виде отдельных фибрилляций (подергиваний) скелетных мышц. Обладая большой аффинностью к N_m-холинорецепторам и устойчивостью к ацетилхолинэстеразе, суксаметоний вызывает стойкую и длительную деполяризацию. Концевая пластинка при этом сама становится барьером для проведения нервного возбуждения. Выделяющийся же под влиянием нервных импульсов ацетилхолин лишь усиливает деполяризацию и углубляет нервно-мышечный блок. Наступает вторая фаза действия — мышечная релаксация. Антихолинэстеразные средства не являются антагонистами в отношении деполяризующего действия суксаметония. Наоборот, подавляя активность ацетилхолинэстеразы, они усиливают и удлиняют его действие.

Суксаметоний применяется при интубации трахеи, эндоскопических процедурах (бронхо-, эзофаго-, цистоскопии), кратковременных операциях (наложении швов на брюшную стенку, вправлении вывихов), для устранения судорог при столбняке.

После внутривенного введения не кумулирует. Суксаметоний разлагается псевдохолинэстеразой плазмы крови на холин и янтарную кислоту, выводится почками, не кумулирует.

Следует иметь в виду, что у некоторых людей имеется генетически обусловленное снижение активности фермента псевдохолинэстеразы; гидролиз суксаметония при этом замедляется, и может развиться длительное апноэ (даже при введении препарата в терапевтических дозах). *В этом случае миорелаксирующее действие суксаметония может быть прекращено переливанием свежецитратной донорской крови, которая содержит бутирилхолинэстеразу (ложную ацетилхолинэстеразу).*

Побочные эффекты: мышечные боли, угнетение дыхания, брадикардия, сердечные аритмии, повышение внутриглазного давления, рабдомиолиз, миоглобинемия, миоглобинурия, саливация, гипертермия. Суксаметоний противопоказан при глаукоме, нарушении функции печени, анемии, кахексии, беременности, злокачественной гипертермии, в грудном возрасте.

Миорелаксанты ***смешанного типа действия***.

Диоксоний сочетает в себе свойства деполяризующих и недеполяризующих мышечных релаксантов. Сначала он вызывает кратковременную деполяризацию, которая сменяется недеполяризующим блоком.

$$\left[\underset{CH_3}{\overset{}{N^+}}-CH_2-\underset{H_2C-O}{HC-O}\!\!>HC-(CH_2)_2-CH\!<\!\!\underset{O-CH_2}{O-CH}-CH_2-\underset{CH_3}{N^+} \right] 2I^-$$

Диоксоний

Вводят диоксоний в/в. Мышечное расслабление наступает через 1–3 мин и продолжается 20–40 мин.

Курареподобные препараты применяются только в условиях стационара, и их самостоятельное использование больными недопустимо.

8.2.4. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина

Ботулинический токсин типа А препятствует выделению ацетилхолина из окончаний холинергических нервов. Его молекула состоит из тяжелой и легкой цепей, связанных дисульфидным мостиком. Тяжелая цепь обладает способностью связываться со специфическими рецепторами мембран нервных клеток. Легкая цепь обладает протеазной активностью по отношению к белку пресинаптической мембраны (SNAP-25), принимающему участие в процессе экзоцитоза везикул. В результате энзиматического расщепления этого белка нарушается слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной и нарушается экзоцитоз везикул, в результате чего не происходит высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Уменьшение выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах приводит к развитию паралича скелетных мышц.

Ботулинический токсин типа А выпускается в виде комплекса с гемагглютинином в форме лиофилизированного порошка для внутримышечного

введения (Ботокс). Препарат применяют при блефароспазме, паралитическом косоглазии, спастической кривошее, локальном мышечном спазме, для коррекции межбровных и надбровных морщин. Для детей старше 2 лет показанием к применению является локальный мышечный спазм при детском церебральном параличе. Действие продолжается 4–6 месяцев, так как мышечные сокращения восстанавливаются только вследствие процесса реиннервации (появления боковых отростков нервных окончаний).

В качестве побочных эффектов отмечаются боль и микрогематомы в месте инъекции, незначительная общая слабость в течение одной недели (при применении больших доз), в зависимости от места введения возможны птоз век, слезотечение и дисфагия. У некоторых пациентов при применении препарата появляются антитела к комплексу гемагглютинин–ботулинический токсин. Ботокс противопоказан при миастении, беременности и лактации.

Инъекции ботокса должен проводить высококвалифицированный врач. Ботокс отпускается, хранится и применяется исключительно в специализированных медицинских учреждениях.

Таблица 8.5

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска
Диплацина дихлорид (*Diplacini dichloridum*)	Диплацин	Ампулы по 5 мл 2% р-ра
Пипекурония бромид (*Pipecuronii bromidum*)	Ардуан	Ампулы, содержащие 0,004 г
Суксаметония йодид (*Suxametonii iodidum*)	Дитилин	Ампулы по 5 и 10 мл 2% р-ра
Диоксоний (*Dioxonium*)	Диоксоний	Ампулы по 5 мл 0,1% р-ра

ГЛАВА 9

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Лекарственные средства, действующие на периферические адренергические процессы, увеличивают или уменьшают влияние симпатической нервной системы на исполнительные органы.

Действие этих лекарственных средств развивается в периферических адренергических синапсах.

Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих внутренние органы.

Медиатором в адренергических синапсах является норадреналин. В передаче возбуждения участвует также адреналин. Норадреналин и адреналин содержат гидроксилы в третьем и четвертом положениях ароматического кольца и относятся к группе катехоламинов. Предшественником норадреналина является фенилаланин, из которого синтезируется тирозин. Превращение фенилаланина в тирозин является неспецифическим процессом и происходит в печени. Обе аминокислоты в большом количестве присутствуют в твороге, сыре, шоколаде, бобовых.

Тирозин поступает в адренергические синапсы путем активного транспорта и при участии нескольких ферментов превращается в норадреналин, накапливается в синаптических пузырьках — гранулах. В гранулах норадреналин депонирован вместе с АТФ и пептидами.

В ответ на нервные импульсы норадреналин высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует на постсинаптической мембране с адренорецепторами (рис. 9.1).

Действие норадреналина на рецепторы является кратковременным, что объясняется рядом процессов:

— нейрональным захватом норадреналина пресинаптической мембраной и транспортом в гранулы;

— экстранейрональным захватом норадреналина нейроглией и клетками гладких мышц;

— инактивацией ферментами.

До 70–80% норадреналина подвергается нейрональному захвату, и лишь 20% подвергается экстранейрональному захвату и инактивируется ферментами. Преобладание нейронального захвата связано с дефицитом субстратов и большой потребностью в энергии для синтеза норадреналина из тирозина.

Катехоламины инактивируются ферментами *моноаминоксидазой* (МАО) и *катехол-О-метилтрансферазой* (КОМТ).

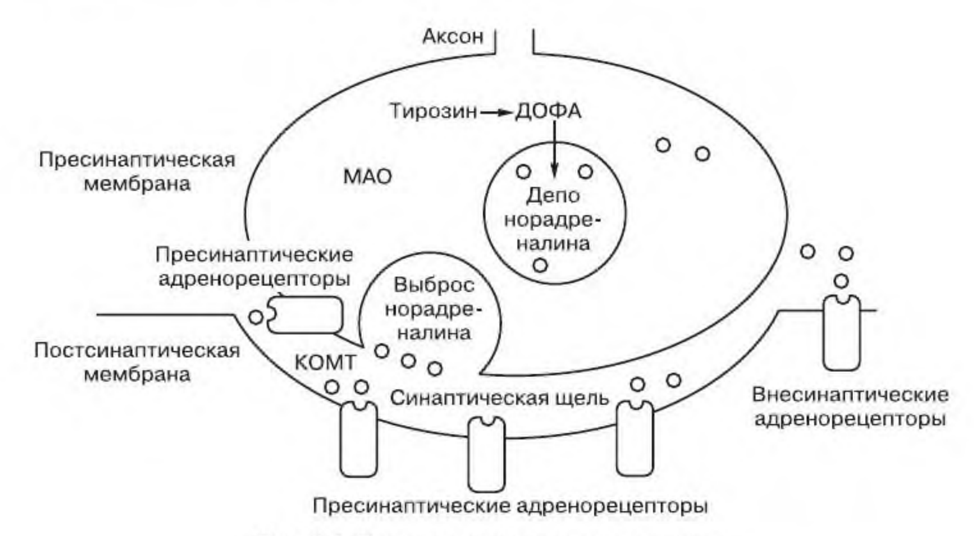


Рис. 9.1. Схема адренергического синапса:
МАО — моноаминоксидаза; *КОМТ* — катехол-О-метилтрансфераза; *ДОФА* — диоксифенилаланин

Под влиянием МАО, локализованной на внешней мембране митохондрий и в мембранах гранул, осуществляется окислительное дезаминирование свободного норадреналина с образованием биогенных альдегидов. Цитоплазматический фермент КОМТ катализирует О-метилирование катехоламинов.

Адренорецепторы, локализованные в разных тканях, обладают неодинаковой чувствительностью к норадреналину, адреналину и изопреналину. Исходя из этого принципа, выделяют α-адренорецепторы и β-адренорецепторы (табл. 9.1).

α-Адренорецепторы чувствительны к норадреналину и адреналину и мало воспринимают действие изопреналина. β-Адренорецепторы, напротив, характеризуются максимальной чувствительностью к изопреналину.

α-Адренорецепторы подразделяются на α_1-адренорецепторы и α_2-адренорецепторы. α_1-Адренорецепторы являются постсинаптическими, α_2-адренорецепторы — пресинаптическими и внесинаптическими. Пресинаптические α_2-адренорецепторы регулируют высвобождение норадреналина по принципу отрицательной обратной связи. Возбуждение этих рецепторов норадреналином или другими α_2-адреномиметиками тормозит высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов. Внесинаптические α_2-адренорецепторы вызывают спазмы сосудов, подавляют секрецию инсулина и повышают агрегацию тромбоцитов.

β-Адренорецепторы подразделяются на β_1-, β_2- и β_3-адренорецепторы.

Возбуждение определенных типов адренорецепторов сопровождается характерными эффектами.

Все адренорецепторы посредством G-белков связаны с различными эффекторными белками и регулируют их активность.

Таблица 9.1

Типы адренорецепторов, их локализация и функция

Типы адрено-рецепторов	Локализация	Функция
α_1	Гладкие мышцы сосудов	Сокращение
	Сердце	Повышение сократимости
	Сфинктеры мочеполовой системы	Сокращение
	Радиальная мышца радужной оболочки	Расширение зрачков
α_2 внесинаптические	Гладкие мышцы сосудов	Сокращение
α_2 пресинаптические	Окончания адренергических нервов	Снижение выделения норадреналина
β_1	Сердце	Повышение проводимости, силы и числа сердечных сокращений
	Юкстагломерулярный аппарат почек	Секреция ренина
β_2	Гладкомышечные органы	Расслабление
	Печень	Гликогенолиз
β_3	Адипоциты	Липолиз

α_1-Адренорецепторы посредством G_q-белка увеличивают активность мембранных фосфолипаз и проницаемость Ca^{2+}-каналов, что приводит к образованию актомиозина и сокращению гладких мышц.

α_2-Адренорецепторы посредством G_i-белка снижают активность аденилатциклазы и уменьшают синтез цАМФ.

β-Адренорецепторы посредством G_s-белка активируют аденилатциклазу, повышают синтез цАМФ и увеличивают проницаемость K^+-каналов.

Взаимодействие норадреналина с рецепторами приводит к каскаду реакций, в результате которых развивается соответствующий эффект — спазмы сосудов и повышение АД, расслабление бронхов и др.

Действие лекарственных средств, влияющих на периферические адренергические процессы, может быть направлено преимущественно на взаимодействие с рецепторами и синтез норадреналина и его депонирование в гранулах.

Средства, действующие на адренергические синапсы, включают в себя:
- средства, стимулирующие адренергические синапсы;
- средства, блокирующие адренергические синапсы.

9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы

Средства, стимулирующие адренергические синапсы, подразделяются на две группы (табл. 9.3):
- адреномиметики;
- симпатомиметики.

9.1.1. Адреномиметики (стимуляторы адренорецепторов)

Адреномиметики — лекарственные средства, непосредственно возбуждающие адренорецепторы подобно медиатору норадреналину.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- α-, β-Адреномиметики (стимуляторы α- и β-адренорецепторов)
- α-Адреномиметики (стимуляторы α-адренорецепторов)
- β-Адреномиметики (стимуляторы β-адренорецепторов)

α-, β-Адреномиметики (стимуляторы α- и β-адренорецепторов). К этой группе относятся эпинефрин (Адреналин), норэпинефрин (Норадреналин).

$$\text{HO-}(\text{HO-})C_6H_3\text{-CH(OH)-}CH_2\text{-NH-}CH_3 \qquad \text{HO-}(\text{HO-})C_6H_3\text{-CH(OH)-}CH_2\text{-}NH_2$$

Адреналин *Норадреналин*

Адреналин по химической структуре относится к группе фенилалкиламинов и является биогенным катехоламином (содержит *о*-диоксибензол). Он содержится в разных органах и тканях и образуется главным образом в хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников, откуда был впервые выделен в 1895 г. Oliver и Schafer. Получают адреналин синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота.

Действие адреналина при введении в организм связано с прямым стимулирующим влиянием на α- и β-адренорецепторы органов и тканей и совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервов.

Особенно выражено влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему. Он вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек и в меньшей степени сосудов скелетных мышц. Стимулируя β_1-адренорецепторы миокарда, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и в связи с этим ударный и минутный объемы сердца. Потребление миокардом кислорода при этом возрастает. АД повышается, в связи с чем может возникать рефлекторная брадикардия. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, которая связана с возбуждением β_2-адренорецепторов сосудов.

Адреналин расширяет зрачки (за счет сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, имеющей адренергическую иннервацию), уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и за счет этого снижает внутриглазное давление.

Адреналин оказывает выраженное действие на гладкие мышцы внутренних органов. Стимулируя β_2-адренорецепторы бронхов, он расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм. Под влиянием адреналина снижаются тонус и моторика ЖКТ.

Адреналин улучшает функциональное состояние скелетных мышц, особенно на фоне их утомления, а также увеличивает секрецию слюнных желез (выделяется густая вязкая слюна).

Для адреналина характерно влияние на обмен веществ. Он стимулирует гликогенолиз (возникает гипергликемия, в крови увеличивается содержание молочной кислоты и ионов калия) и липолиз (увеличение в плазме крови содержания свободных жирных кислот за счет жировых депо).

При воздействии адреналина на ЦНС (в терапевтических дозах) преобладают умеренно выраженные эффекты возбуждения. В связи с этим могут возникнуть беспокойство, тремор, головные боли.

При введении внутрь адреналин разрушается. В связи с этим адреналин вводят парентерально (подкожно, внутримышечно и иногда внутривенно) и местно. При введении в организм адреналин действует кратковременно (при внутривенном введении около 5 мин, при подкожном — до 30 мин), так как разрушается ферментами МАО и КОМТ, и происходит его нейрональный захват. Метаболиты и небольшие количества неизмененного адреналина выводятся почками.

В медицинской практике применяют соли L-адреналина — *эпинефрина гидрохлорид* и *эпинефрина гидротартрат*. По действию эти препараты не отличаются друг от друга, но в связи с разной молекулярной массой (333,3 у эпинефрина гидротартрата и 219,66 у эпинефрина гидрохлорида) гидротартрат применяют в большей дозе. Применяют эпинефрин при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях немедленного типа; как бронхолитическое средство для купирования приступов бронхиальной астмы; при гипогликемической коме (при передозировке инсулина); при острой остановке сердца (вводят внутрисердечно). Эпинефрин добавляют в растворы местных анестетиков, поскольку сужение сосудов в области введения адреналина пролонгирует анестезию и уменьшает резорбтивное и возможное токсическое действие анестетиков. Для остановки кровотечения применяют тампоны, смоченные раствором эпинефрина.

В офтальмологии эпинефрин применяют для лечения открытоугольной формы глаукомы (часто вместе с пилокарпином).

Побочными эффектами при применении эпинефрина могут быть нарушения сердечного ритма и повышение АД. Эпинефрин противопоказан при гипертонической болезни, тиреотоксикозе, выраженном атеросклерозе, аневризме, сахарном диабете, беременности.

Норадреналин является медиатором симпатической нервной системы, содержится в адренергических нейронах и в небольших количествах выделяется мозговым слоем надпочечников.

Действие норадреналина связано с прямым стимулирующим влиянием на α- и β-адренорецепторы.

Основным эффектом норадреналина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение АД, связанное с его влиянием на α_1-адренорецепторы сосудов и повышением их периферического сопротивления. В отличие от действия адреналина, последующего снижения АД обычно не наблюдается, так как норадреналин практически не влияет на β_2-адренорецепторы сосудов. Кардиотоническое действие норадреналина обусловлено его стимулирующим действием на β_1-адренорецепторы сердца. Норадреналин не влияет на β_2-адренорецепторы бронхов

и не обладает бронхолитическим действием. Гипергликемический эффект у норадреналина практически отсутствует. В организме норадреналин быстро инактивируется по механизмам, сходным с таковыми у адреналина. Метаболиты и незначительная часть неизмененного норадреналина выводятся почками.

В медицинской практике используется *норэпинефрина гидротартрат*. При пероральном введении он разрушается, а при подкожном и внутримышечном введении вызывает спазм сосудов на месте инъекции, плохо всасывается в системный кровоток и может вызвать некроз ткани. Поэтому норэпинефрин вводят в/в (капельно). Его применяют при состояниях, сопровождающихся острым снижением АД (травмы, хирургические вмешательства, угнетение сосудодвигательного центра, удаление феохромоцитомы). Побочные эффекты наблюдаются редко. Возможны нарушения дыхания, головная боль, аритмии сердца. Препарат противопоказан при полной атриовентрикулярной блокаде, сердечной слабости, резко выраженном атеросклерозе.

α-Адреномиметики (стимуляторы α-адренорецепторов). По преимущественному влиянию на α_1- или α_2-адренорецепторы эта группа средств делится на:

— α_1-адреномиметики: фенилэфрина гидрохлорид (Мезатон), мидодрин (Гутрон);

— α_2-адреномиметики: нафазолин (Нафтизин), оксиметазолин (Називин, Назол), клонидин (Клофелин).

α_1-Адреномиметики (стимуляторы α_1-адренорецепторов). Препараты, входящие в эту группу, возбуждают α_1-адренорецепторы, локализованные в сосудистых областях. Их основные фармакологические эффекты — сосудосуживающий, прессорный (повышение АД).

В отличие от адреналина и норадреналина, *фенилэфрина гидрохлорид* не является катехоламином и практически не разрушается ферментом КОМТ. В связи с этим он оказывает более продолжительное действие; эффективен при приеме внутрь.

$$HO\text{-}C_6H_4\text{—}CH(OH)\text{—}CH_2\text{—}N(H)(CH_3)\cdot HCl$$

Фенилэфрина гидрохлорид

Фенилэфрина гидрохлорид стимулирует преимущественно α_1-адренорецепторы сосудов и не оказывает влияния на β_1-адренорецепторы сердца; вызывает сужение артериол и повышение АД (возможно развитие при этом рефлекторной брадикардии). Препарат вызывает расширение зрачков (не влияя на аккомодацию) и понижает внутриглазное давление. Мидриатический эффект продолжается несколько часов. Применяют фенилэфрина гидрохлорид для повышения АД при коллапсе и гипотонии (в/в, п/к и в/м). Прессорный эффект продолжается 20 мин при внутривенном введении и 40–50 мин — при подкожном введении. Препарат используют

также для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при ринитах, для пролонгирования действия местных анестетиков, для расширения зрачков. Отрицательные побочные эффекты и противопоказания такие же, как у адреналина и норадреналина.

Фармакологические свойства *мидодрина* в основном аналогичны свойствам фенилэфрина. Дополнительно мидодрин может применяться при самопроизвольном мочеиспускании, поскольку за счет возбуждения α_1-адренорецепторов сфинктера мочевого пузыря и мочеиспускательного канала повышается их тонус.

α_2-Адреномиметики (стимуляторы α_2-адренорецепторов). По химическому строению *нафазолина нитрат* и *оксиметазолин* отличаются от норэпинефрина и фенилэфрина. Они являются производными имидазолина. Оказывают сосудосуживающее действие, которое длится дольше, чем у норэпинефрина и фенилэфрина.

Применяются местно при ринитах в виде капель и спрея. При интраназальном введении уменьшают отечность слизистой оболочки носовых ходов и придаточных пазух, облегчают носовое дыхание.

Нафазолина нитрат *Оксиметазолин*

В зависимости от лекарственной формы и входящих в нее других компонентов действие продолжается от 6–8 ч до 10–12 ч. Не следует применять эти препараты более трех раз в сутки, так как возможно появление тахикардии и повышение АД. Препараты противопоказаны при гипертонической болезни, тахикардии, выраженном атеросклерозе.

Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы, локализованные на нейронах ядер солитарного тракта в продолговатом мозге. Стимуляция этих нейронов приводит к угнетению активности сосудодвигательного центра, в результате чего уменьшаются сила и частота сердечных сокращений, снижается АД. Применяется при гипертонической болезни (см. гл. 21 «Гипотензивные (антигипертензивные) средства»).

Клонидин

β-Адреномиметики (стимуляторы β-адренорецепторов). Эта группа веществ стимулирует β-адренорецепторы, расположенные в различных

органах. Однако для медицинской практики созданы препараты, эффекты которых обусловлены влиянием главным образом на β-адренорецепторы сердца и сосудов, бронхов, матки.

По преимущественному влиянию на β_1- или β_2-адренорецепторы они делятся на:

— β_1-адреномиметики (стимуляторы β_1-адренорецепторов): добутамин (Добутрекс);

— β_2-адреномиметики (стимуляторы β_2-адренорецепторов): сальбутамол, тербутанил (Бриканил), гексопреналин (Ипрадол, Гинипрал), фенотерол (Беротек, Партусистен), Беродуал (фенотерол + ипратропия бромид);

— $\beta_{1,2}$-адреномиметики (стимуляторы $\beta_{1,2}$-адренорецепторов): изопреналина гидрохлорид (Изадрин), орципреналина сульфат (Астмопент).

β_1-Адреномиметики (стимуляторы β_1-адренорецепторов).

$$HO-C_6H_3(OH)-(CH_2)_2-NH-CH(CH_3)-(CH_2)_2-C_6H_4-OH \cdot HCl$$

Добутамин

К препаратам, стимулирующим преимущественно β_1-адренорецепторы сердца, относится *добутамин*. Он оказывает положительное инотропное действие, которое связано с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов и увеличением содержания в них цАМФ в результате возбуждения β-адренорецепторов и последующей активации G-белка и аденилатциклазы. Увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивает коронарный кровоток. Практически не влияет на системное АД. Применяется добутамин как кардиотоническое средство при острой и хронической сердечной недостаточности для кратковременного усиления сокращений миокарда. В ЖКТ препарат разрушается. При внутривенном введении пик концентрации в плазме крови и максимальный эффект отмечаются через 10 мин. Метаболизируется в печени с помощью фермента КОМТ. Из побочных эффектов отмечается тахикардия, повышение АД, загрудинные боли, беспокойство, тремор, тошнота, рвота. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови — 2 мин. Выводится почками. Препарат противопоказан при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, гиповолемии, гипокалиемии.

β_2-Адреномиметики (стимуляторы β_2-адренорецепторов).

$$HO-C_6H_3(CH_2-OH)-CH(OH)-CH_2-NH-C(CH_3)_3$$

Сальбутамол

HO, HO — $-CH(OH)-CH_2-NH-C(H)(CH_3)-CH_2-$ — OH

Фенотерол

Учитывая ряд серьезных побочных эффектов, особенно тахиаритмию, возникающую при лечении бронхиальной астмы β-адреномиметиками, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на β_2-адренорецепторы: *сальбутамол*, *тербуталин*, *гексопреналин*, *фенотерол* (табл. 9.2). Они отличаются от изопреналина мало выраженным влиянием на β_1-адренорецепторы сердца. Кроме того, они эффективны при приеме внутрь и их действие сохраняется более продолжительное время. Они предупреждают и купируют бронхоспазм, снижают сопротивление в дыхательных путях, увеличивают жизненную емкость легких. Применяют указанные препараты в качестве бронхолитических средств при бронхиальной астме, обструкции дыхательных путей при хроническом бронхите и эмфиземе легких. Вводят ингаляционно с помощью специальных дозирующих устройств. Для купирования приступов удушья вводят 1–2 дозы. Последующие ингаляции проводят с промежутками 4–6 ч. Для предупреждения бронхоспазма препараты принимают внутрь за 30–40 мин до еды. Побочные эффекты: тахикардия, тремор, беспокойство, потливость, головокружение, тошнота. Препараты противопоказаны при аритмии, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, гипертиреозе, феохромоцитоме, глау-

Таблица 9.2

Время наступления и продолжительность бронхолитического действия β_2-адреномиметиков в зависимости от пути введения

Препараты, путь введения	Начало эффекта	Максимальный эффект	Продолжительность эффекта
Фенотерол ингаляционно	5 мин	0,5–1 ч	2–3 ч
Беродуал (фенотерол + ипратропия бромид) ингаляционно	5–10 мин	0,5–1 ч	3–4 ч
Сальбутамол ингаляционно	5–15 мин	50 мин–2 ч	2–5 ч
Тербуталин			
ингаляционно	5–30 мин	1–2 ч	3–4 ч
перорально	30 мин	2–3 ч	4–8 ч
п/к	15 мин	0,5–1 ч	1,5–4 ч
Гексопреналин			
ингаляционно	5–10 мин	0,5–1 ч	2–3 ч
перорально	0,5–1 ч	2–3 ч	6–8 ч

коме, сахарном диабете. Рационально комбинировать β_2-адреномиметики с М-холиноблокаторами, которые не только вызывают расширение бронхов, но и уменьшают секрецию бронхиальных желез. Таким комбинированным препаратом является *Беродуал*, сочетающий в себе β_2-адреномиметик фенотерол и M_3-холиноблокатор ипратропия бромид. Препарат вводят ингаляционно, бронхолитический эффект наступает через 5–10 мин и продолжается 3–4 ч. Повторные ингаляции можно проводить только через 2 ч.

Стимуляторы β_2-адренорецепторов снижают тонус и сократительную активность миометрия, поэтому их применяют в качестве токолитических средств при угрозе преждевременных родов (см. гл. 29 «Средства, влияющие на мускулатуру матки»).

$\beta_{1,2}$-Адреномиметики (стимуляторы $\beta_{1,2}$-адренорецепторов). Характерной структурной особенностью этих соединений является наличие в их молекуле алкилизопропильной, алкид-трет-бутильной или другой боковой цепи, сближающей их по структуре с изопропилнорадреналином.

В процессе синтеза производных адреналина был получен *изопреналина гидрохлорид*, который отличается от адреналина изопропильным радикалом [$NH-CH(CH_3)_2$] при аминогруппе [$NH-CH_3$]. Обладает некоторыми свойствами адреналина, но вместе с тем отличается по действию от последнего. Изопреналина гидрохлорид оказывает прямое стимулирующее влияние на β_1- и β_2-адренорецепторы.

Изопреналина гидрохлорид

Основные эффекты препарата связаны с влиянием на сердце и гладкие мышцы. Стимулируя β_1-адренорецепторы сердца, он увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. Потребление миокардом кислорода также увеличивается. Вместе с тем изопреналина гидрохлорид уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает АД. Он облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм сердца, в связи с чем его применяют при нарушениях атриовентрикулярной проводимости и для предупреждения приступов при синдроме Морганьи–Адамса–Стокса. Изопреналина гидрохлорид снижает тонус бронхов за счет возбуждения в них β_2-адренорецепторов. Применяют его в качестве бронхорасширяющего средства в виде 0,5 или 1% водного раствора для ингаляций и в виде таблеток по 0,005 г для рассасывания. Бронхолитический эффект продолжается до 1 ч. На обмен веществ действует аналогично адреналину, но гипергликемия выражена меньше. Нежелательные эффекты: тахикардия, иногда сердечные аритмии, головная боль.

Орципреналина сульфат также является стимулятором β_1- и β_2-адренорецепторов, но по сравнению с изопреналина гидрохлоридом действует более избирательно на β_2-адренорецепторы бронхов, чем на β-адренорецеп-

торы сердца и сосудов, поэтому в меньшей степени вызывает тахикардию и снижение АД.

$$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2 \cdot {}^{1}/_{2}H_2SO_4$$

Орципреналина сульфат

Применяется для предупреждения и купирования приступов бронхиальной астмы в виде ингаляций и внутрь. Оказывает более продолжительное бронхорасширяющее действие. При ингаляционном введении эффект наступает через 10–15 мин, достигает максимума через 1 ч и продолжается 4–5 ч. При пероральном введении эффект наступает через 1 ч и длится 4–6 ч. При атриовентрикулярной блокаде вводят в/в, в/м и п/к 0,5–2 мл 0,05% раствора.

9.1.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

Эфедрин является алкалоидом, содержащимся в различных видах эфедры (*Ephedra L.*). В отличие от адреналина не содержит гидроксилов в ароматическом цикле и вместо аминоэтанольной цепи содержит аминопропанольную.

Эфедрин, получаемый из растительного сырья, является левовращающим изомером.

$$C_6H_5-CH(OH)-CH(CH_3)-NH-CH_3 \cdot HCl$$

Эфедрин

Механизм действия эфедрина отличается от механизма действия адреномиметиков (рис. 9.2). Эфедрин способствует высвобождению медиатора норадреналина из окончаний симпатических нервов и угнетает его нейрональный захват, поэтому его относят к адреномиметикам непрямого действия. Стимулирующее действие на α- и β-адренорецепторы у эфедрина менее выражено, чем у адреналина. Основные фармакологические эффекты эфедрина аналогичны таковым у адреналина. Он стимулирует работу сердца, повышает АД, расширяет бронхи, уменьшает перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя при этом на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает содержание глюкозы в крови. Прессорный эффект у эфедрина выражен в меньшей степени, чем у адреналина, но продолжается значительно дольше. При повторном введении эфедрина через небольшие промежутки времени (10–30 мин) его прессорное действие снижается — развивается тахифилаксия. Этот эффект обусловлен быстрым уменьшением запасов норадреналина в окончаниях симпатических нервов. Эфедрин оказывает выраженное стимулирующее влияние на ЦНС. Применяют эфедрин как бронхолитическое средство (он входит в состав

Таблица 9.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Эпинефрин (*Epinephrinum*)	Адреналина гидрохлорид	Флаконы по 10 мл 0,1% р-ра Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра	Инъекционные р-ры применяют только по назначению врача. Для остановки кровотечений можно использовать тампоны, смоченные р-ром препарата
	Адреналина гидротартрат	Флаконы по 10 мл 0,18% р-ра Ампулы по 1 мл 0,18% р-ра	
Норэпинефрин (*Norepinephrinum*)	Норадреналин	Ампулы по 1 мл 0,2% р-ра	Инъекционные р-ры применяют только по назначению врача
Фенилэфрина гидрохлорид (*Phenylephrini hydrochloridum*)	Мезатон	Ампулы по 1 мл 1% р-ра	Инъекционные р-ры применяют только по назначению врача
Нафазолин (*Naphazolinum*)	Нафтизин Санорин	Флаконы по 10 мл 0,05% и 0,1% р-ра (назальные капли)	Не применять более 3–4 раз в сутки. При длительном применении эффект препарата уменьшается
Добутамин (*Dobutaminum*)	Добутрекс	Ампулы по 20 мл 1,25% р-ра и по 5 мл 5% р-ра	Применяют только в условиях стационара
Фенотерол (*Phenoterolum*)	Беротек	Аэрозольные баллоны по 15 мл	Если после первой ингаляции эффект не наступил, то вторую ингаляцию проводят только через 5 мин
	Партусистен	Ампулы по 10 мл 0,005% р-ра	Применяется при гипертонусе матки в условиях стационара
Эфедрин (*Ephedrinum*)	Эфедрин	Таблетки по 0,025 г Ампулы по 1 мл 5% р-ра	Применяют только по назначению врача

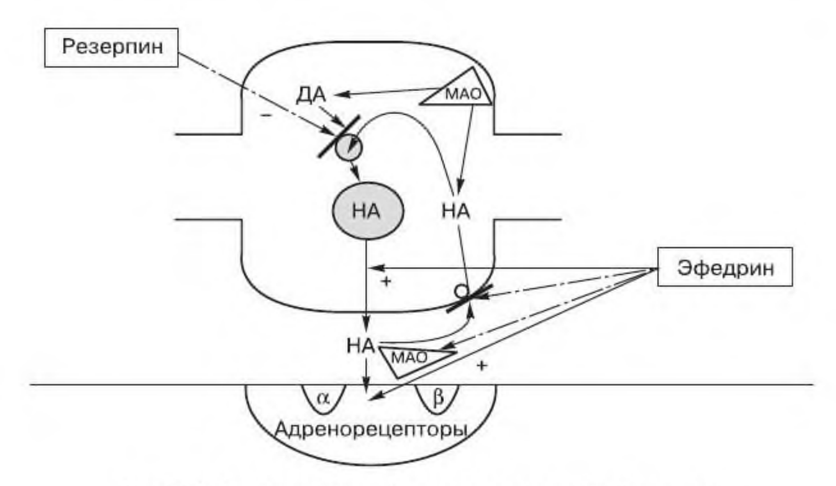


Рис 9.2. Локализация действия резерпина и эфедрина:
ДА — дофамин; *МАО* — моноаминоксидаза; *НА* — норадреналин

комбинированных препаратов Теофедрин, Солутан, Бронхолитин); для повышения АД; местно при насморке (для сужения сосудов и уменьшения секреции слизистой оболочки полости носа). Вводят п/к, в/м. Внутрь назначают по 0,025–0,05 г 2–3 раза в день до еды. Эфедрин быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь, практически не метаболизируется, так как устойчив к действию МАО. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3–6 ч. Выделяется почками. Эфедрин применяют только по назначению врача, поскольку он вызывает ряд серьезных побочных эффектов: нервное возбуждение, бессонницу, расстройство кровообращения, дрожание конечностей, потерю аппетита, задержку мочеиспускания. Препарат противопоказан при бессоннице, гипертонической болезни, атеросклерозе, гипертиреозе. Препарат может вызвать лекарственную зависимость и поэтому отпускается строго по рецепту врача.

9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы

Эти средства нарушают передачу возбуждения с окончаний постганглионарных симпатических нервов на исполнительные органы (табл. 9.5).

Нарушение передачи возбуждения в области адренергических синапсов можно осуществить путем:

— блокады адренорецепторов, то есть за счет нарушения взаимодействия медиатора норадреналина с адренорецепторами эффекторных органов;

— нарушения накопления и высвобождения медиатора (норадреналина) нервными окончаниями.

Исходя из этих механизмов, средства блокирующие адренергические синапсы, разделяют на:

— адреноблокаторы;

— симпатолитики.

9.2.1. Адреноблокаторы

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы и препятствуют действию на них медиатора норадреналина и циркулирующих в крови катехоламинов. В зависимости от преобладающего влияния на α- и β-адренорецепторы их делят на несколько групп.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Блокаторы α-адренорецепторов (α-адреноблокаторы)
— Блокаторы β-адренорецепторов (β-адреноблокаторы)
— Блокаторы α- и β-адренорецепторов (α-, β-адреноблокаторы)

Блокаторы α-адренорецепторов (α-адреноблокаторы). Препараты этой группы блокируют α-адренорецепторы и препятствуют их взаимодействию с медиатором норадреналином. α-Адреноблокаторы уменьшают прессорное действие норадреналина, а также уменьшают и извращают прессорное действие адреналина. Последнее проявляется в том, что на фоне действия α-блокаторов адреналин не повышает АД, а снижает его. Этот парадоксальный эффект связан с тем, что при блокаде α-адренорецепторов сосудов проявляется стимулирующее влияние адреналина на β-адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением и снижением АД.

Блокаторы α-адренорецепторов уменьшают или устраняют сосудосуживающие эффекты, вызванные α-адреномиметиками и раздражением симпатических нервов. В связи с этим их применяют в качестве сосудорасширяющих и гипотензивных средств.

Препараты этой группы подразделяют на:

— неселективные блокаторы α_1- и α_2-адренорецепторов: дигидроэрготамин, ницерголин (Сермион), фентоламин;

— селективные блокаторы α_1-адренорецепторов: доксазозин (Кардура), теразозин (Сетегис), тамсулозин (Омник).

Неселективные блокаторы α_1- и α_2-адренорецепторов. Данная группа препаратов блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы и постсинаптические α_1-адренорецепторы.

$\alpha_{1,2}$-Адреноблокирующими свойствами обладает группа дигидрированных производных алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин), в основе химического строения которых лежит тетрациклическое соединение: D-лизергиновая кислота (6-метилэрголин).

H COOH
N—CH_3
N
H

D-лизергиновая кислота

Такая химическая структура может взаимодействовать со специфическими рецепторами биогенных аминов.

Дигидроэрготамин, блокируя α-адренорецепторы, вызывает расширение периферических сосудов, устраняет их спазм и снижает АД. Препарат способен связываться с центральными серотониновыми $5\text{-}HT_1$-рецепторами, оказывая регулирующее влияние на тонус мозговых сосудов. Поэтому основными показаниями к его применению являются мигрень, нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно. При приеме препарата внутрь возможны тошнота, рвота, сонливость.

При парентеральном введении возможно развитие коллаптоидной реакции. Для ее предупреждения больные некоторое время должны находиться в положении лежа. Применяется редко.

Ницерголин по химической структуре является аналогом алколоидов спорыньи, содержащим, помимо эрголинового ядра, бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Такая химическая структура обеспечивает наличие у этого препарата α-адреноблокирующих свойств и миотропной спазмолитической активности, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов. Препарат мало влияет на АД. Ницерголин показан при хронических мозговых сосудистых расстройствах, мигрени, вертиго, расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно), диабетической ретинопатии, ишемических поражениях зрительного нерва, дистрофических заболеваниях роговицы глаза.

Ницерголин

Таблетки ницерголина принимают по 0,01 г 3 раза в день до еды. Действие развивается постепенно, и поэтому препарат применяют длительно, иногда в течение нескольких месяцев. Побочные явления: головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость или нарушение сна, покраснение лица, кожный зуд. Препарат противопоказан при артериальной гипотонии, инфаркте миокарда, выраженном атеросклерозе периферических сосудов.

К синтетическим препаратам, блокирующим α_1- и α_2-адренорецепторы, относится фентоламин.

Фентоламин

Фентоламин — производное имидазола — расширяет периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры; снижает АД, улучшает кровоснабжение мышц, кожи, слизистых оболочек. Показан при расстройствах периферического кровообращения (болезни Рейно, облитерирующем эндартериите и др.), трофических язвах конечностей, феохромоцитоме, гипертензии, для купирования и профилактики гипертонических кризов, застойной сердечной недостаточности. Фентоламин принимают внутрь по 0,05 г 3–4 раза в сутки за 30–40 мин до еды. В тяжелых случаях возможно увеличение дозы до 0,1 г 3–5 раз в день. Курс лечения — 1 месяц.

При пероральном применении биодоступность фентоламина составляет около 20%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при внутривенном введении составляет 19 мин. Препарат выводится с мочой. При передозировке может вызывать ортостатический коллапс. Побочные эффекты: артериальная гипотония, тахикардия, головокружение, тошнота, покраснение кожи. Противопоказания: артериальная гипотония, выраженные органические поражения сердца и сосудов. В настоящее время применяется редко.

Вышеуказанные препараты одновременно блокируют α_1- и α_2-адренорецепторы, и с этим связано развитие некоторых нежелательных эффектов. Блокада пресинаптических α_2-адренорецепторов нарушает физиологическую регуляцию выделения медиатора норадреналина, в результате чего происходит избыточное высвобождение норадреналина и восстановление адренергической передачи. По этой причине блокада постсинаптических α_1-адренорецепторов является нестойкой. В результате повышенного высвобождения норадреналина развивается тахикардия. Поэтому были созданы синтетические лекарственные средства, которые блокируют преимущественно α_1-адренорецепторы.

Селективные блокаторы α_1-адренорецепторов. Эти препараты блокируют преимущественно постсинаптические α_1-адренорецепторы и по этой причине не вызывают избыточного высвобождение норадреналина. Блокада постсинаптических α_1-адренорецепторов является стойкой. Тахикардия на фоне их применения не развивается.

Доксазозин и *теразозин* применяются при артериальной гипертензии (см. гл. 21 «Гипотензивные (антигипертензивные) средства») и аденоме предстательной железы.

Теразозин

Доксазозин

Тамсулозин является специфическим конкурентным блокатором постсинаптических α_1-адренорецепторов, особенно α_{1A} и α_{1D} подтипов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части мочеиспускательного канала и детрузора. Снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, улучшая отток мочи, уменьшает явления нестабильности мочевого пузыря. Это приводит к уменьшению симптомов обструкции (опорожнения) и раздражения (наполнения), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Назначают внутрь в дозе 0,0004 г утром.

Тамсулозин

***Блокаторы β-адренорецепторов* (*β-адреноблокаторы*).** Эта группа лекарственных средств обладает способностью избирательно блокировать β-адренорецепторы эффекторных органов и устранять или предупреждать эффекты, вызываемые стимуляцией симпатических нервов или катехоламинами. Они тормозят действие катехоламинов, связанное с возбуждением β-адренорецепторов, вызывая замедление и ослабление сердечных сокращений, повышая тонус гладкой мускулатуры бронхов и кишечника.

β-Адреноблокаторы оказывают угнетающее влияние на обменные процессы. Они уменьшают поглощение тканями кислорода, устраняют активирующее действие катехоламинов на аденилатциклазу и подавляют гликогенолиз и липолиз. На фоне применения этих препаратов снижается распад гликогена в печени и уменьшается уровень сахара в крови. Этот феномен имеет большое значение у больных сахарным диабетом, которые принимают синтетические гипогликемические средства. В этом случае у больных может развиваться выраженная гипогликемия. По химической структуре эти препараты имеют элементы сходства со стимулятором $\beta_{1,2}$-адренорецепторов изопреналином.

Блокаторы β-адренорецепторов обладают определенным спектром фармакологических эффектов, которые определяют показания к их применению (табл. 9.4).

Таблица 9.4

Основные фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

Фармакологические эффекты	Механизмы их развития	Показания к применению
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, уменьшение секреции ренина, угнетение центральных звеньев симпатической регуляции сосудистого тонуса	Гипертоническая болезнь
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений — уменьшение работы сердца — снижение потребности миокарда в кислороде	Ишемическая болезнь сердца
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусового узла, автоматизма и проводимости атриовентрикулярного узла Угнетение автоматизма эктопических очагов	Тахиаритмия, экстрасистолия
Снижение внутриглазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная форма глаукомы

Противопоказаны β-адреноблокаторы при бронхиальной астме (из-за усиления бронхоспазма), при брадикардии, нарушении атриовентрикулярной проводимости, сердечной недостаточности, артериальной гипотонии, заболеваниях артерий.

Некоторые β-адреноблокаторы оказывают не только блокирующее действие на β-адренорецепторы, но проявляют одновременно некоторое стимулирующее влияние на эти рецепторы, то есть обладают *внутренней симпатомиметической активностью*. Препараты, лишенные этой активности, оказывают отрицательное хроно- и инотропное действие на сердце, а препараты, обладающие этой активностью, выраженного влияния на частоту и силу сердечных сокращений не оказывают, и даже могут несколько стимулировать сердечную деятельность. Наличие внутренней симпатомиметической активности позволяет применять эти препараты у больных с гипотонией и брадикардией.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Блокаторы β_1- и β_2-адренорецепторов (неселективные): пропранолол (Анаприлин), тимолол (Оптимол)

— Блокаторы β_1-адренорецепторов (селективные): атенолол (Тенормин), метопролол, бетаксолол (Локрен)

Блокаторы β_1- и β_2-адренорецепторов (неселективные). Эти препараты одновременно блокируют β_1-адренорецепторы сердца и β_2-адренорецепторы бронхов и сосудов. Последний эффект может быть причиной бронхоспазма (особенно у больных, страдающих бронхообструктивными заболеваниями) и повышения тонуса периферических сосудов.

Пропранолол оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Обладает мембраностабилизирующим действием, ко-

торое связано с влиянием на мембраны калиевых каналов и стабилизацией содержания ионов калия в миокарде.

$$C_{10}H_7-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2 \cdot HCl$$

Пропранолол

Показан для лечения артериальной гипертонии; синусовой тахикардии, тахисистолической формы мерцания предсердий, экстрасистолии; пролапса митрального клапана; ИБС, кардиомиопатии, профилактики и лечения инфаркта миокарда; открытоугольной глаукомы; тиреотоксического криза; феохромоцитомы; тремора.

Пропранолол повышает тонус бронхов за счет блокады β_2-адренорецепторов.

Пропранолол плохо всасывается натощак из водной среды желудочного сока, так как является липофильным соединением. Прием пищи способствует его более полному всасыванию. Обычная доза составляет 0,02 г 3–4 раза в день; при необходимости дозу постепенно повышают до 0,32–0,48 г в сутки. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1–1,5 ч после приема. Препарат хорошо проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, на 90% связывается с белками крови. Период полувыведения ($T_{1/2}$) пропронолола составляет 2–3 ч. Препарат практически полностью метаболизируется в печени.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, брадикардия, головокружение, бронхоспазм.

Пропранолол противопоказан при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде II и III степени, гипотензии, бронхиальной астме, эмфиземе легких и бронхитах неаллергической природы, сахарном диабете, гипертиреоидизме, миастении гравис, депрессии, псориазе, нарушении функции печени и почек, беременности.

Тимолол является неселективным β-адреноблокатором, который применяется главным образом в офтальмологии для лечения хронической открытоугольной формы глаукомы. Снижение внутриглазного давления связывают с уменьшением секреции внутриглазной жидкости и некоторым усилением ее оттока. На величину зрачка препарат не влияет.

$$\text{морфолино-тиадиазолил}-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-C(CH_3)_3$$

Тимолол

Тимолол выпускается в виде глазных капель. При их инстилляции в глаз действие наступает через 20 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 8–24 ч. При длительном применении тимолола возможно развитие тахифилаксии. Тимолол рационально комбинировать с другими препаратами, снижающими внутриглазное давление (пилокарпином, адреномиметиками, ингибиторами карбоангидразы).

Блокаторы β_1-адренорецепторов (селективные) преимущественно блокируют β_1-адренорецепторы сердца, не оказывая значительного влияния на β_2-адренорецепторы бронхов. Эти препараты практически не вызывают бронхоспазма, и их можно применять у больных бронхиальной астмой.

Атенолол избирательно блокирует β_1-адренорецепторы миокарда. Однако кардиоселективность не является абсолютной — в больших дозах атенолол блокирует β_2-адренорецепторы. Препарат не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Как и другие β-адреноблокаторы, атенолол оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие. Показаниями к применению являются хроническая ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда; гипертоническая болезнь; профилактика и лечение аритмий (суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия); профилактика повторных инфарктов миокарда, кардиомиопатия, пролапс митрального клапана; феохромоцитома; мигренозные боли; тремор; тиреотоксикоз.

Атенолол

Применяют внутрь по 0,05–0,1 г 1 раз в сутки за 30–40 мин до еды. Биодоступность препарата составляет 50–60%. Время достижения максимальной концентрации в крови 2–4 ч после перорального приема однократной дозы. Эффект от однократного применения препарата сохраняется до 24 ч. На 5–15% атенолол связывается с белками крови, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6–7 ч. Препарат незначительно метаболизируется в печени и выводится из организма с мочой. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, брадикардия, гипотензия, головокружение. Атенолол противопоказан при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, атриовентрикулярной блокаде, синусовой брадикардии; гипотензии.

Фармакологические свойства *метопролола* аналогичны свойствам атенолола. Метопролол принимают внутрь по 0,1–0,2 г в сутки в 2–3 приема после еды; препарат обладает выраженной липофильностью, и прием пищи

способствует его более полному всасыванию. Одновременный прием метопролола с пищей, богатой белками, повышает его биодоступность за счет снижения интенсивности пресистемного метаболизма, а прием препарата с пищей, богатой углеводами, снижает ее.

Метопролол

Метопролол проходит через плаценту, и при приеме препарата во время беременности возможны брадикардия, гипотензия, гипогликемия и угнетение дыхания у плода и новорожденных.

Бетаксолол действует длительно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12–24 ч. Препарат назначают внутрь по 0,01 г 1 раз в сутки. Бетаксолол используется в офтальмологии для лечения глаукомы в виде 0,25 и 0,5% раствора глазных капель.

Бетаксолол

Блокаторы α- и β-адренорецепторов (α, β-адреноблокаторы) включают карведилол, проксодолол.

Эти препараты блокируют одновременно α_1- и $\beta_{1,2}$-адренорецепторы; их называют также «гибридные» адреноблокаторы. В результате блокады α_1-адренорецепторов происходит расширение периферических сосудов и снижаются систолическое и диастолическое АД. В результате блокады β_1-адренорецепторов сердца умеренно снижаются проводимость, частота и сила сердечных сокращений. Основным показанием к применению этой группы препаратов является гипертоническая болезнь. Блокада β_2-адренорецепторов бронхов может несколько повысить их тонус (особенно у больных бронхиальной астмой).

Карведилол оказывает антигипертензивный эффект. Препарат обладает также антиоксидантными свойствами, оказывает благоприятное влияние на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови. Препарат наиболее эффективен для лечения среднетяжелых форм гипертонии. Применяют карведилол в комплексном лечении сердечной недостаточности. Назначают внутрь по 0,0125–0,025–0,05 г 1 раз в сутки.

Карведилол

Проксодолол содержит в химической структуре оксадиазольное ядро. Оказывает антигипертензивное, антиишемическое и антиаритмическое действие. В офтальмологии глазные капли проксодолола применяют для лечения открытоугольной и закрытоугольной глаукомы. Глазные капли проксодолола можно использовать в сочетании с пилокарпином и клофелином.

9.2.2. Симпатолитики

Симпатолитики — лекарственные средства, тормозящие передачу возбуждения с постганглионарных симпатических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора (норадреналина). Итогом такого действия является ослабление влияния симпатической нервной системы на органы. В результате этого тонус сосудов снижается, уменьшаются рефлекторные реакции сердечно-сосудистой системы на различные стимулы, АД снижается, особенно если оно было повышено. В отличие от адреноблокаторов, симпатолитики с периферическими адренорецепторами не связываются и могут устранять лишь эффекты эндогенного медиатора (норадреналина), выделяемого при раздражении симпатических нервов.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает *резерпин* — алкалоид растения рода раувольфия (*Rauwolfia serpentina Benth.*). Корни этого растения применяли еще в древней медицине Индии. По химической структуре резерпин — производное индола.

Резерпин

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах. Под его влиянием ускоряется высвобождение катехоламинов

из гранулярных депо пресинаптических нервных окончаний. Высвободившийся норадреналин инактивируется специфическими ферментами и теряет свою активность (рис. 9.2). На нейрональный захват норадреналина резерпин не влияет. Ослабление адренергического влияния на органы под действием резерпина особенно выражено в кровеносных сосудах. Основной эффект резерпина — гипотензивный. Этот эффект резерпина также обусловлен уменьшением сердечного выброса и, возможно, снижением общего периферического сопротивления сосудов. С понижением АД улучшается функция почек. Препарат обладает парасимпатомиметическим эффектом, который проявляется брадикардией. Резерпин положительно влияет на липидный и белковый обмен; действует в ЦНС, где уменьшает содержание нейромедиаторов норадреналина, дофамина, серотонина. Этим обусловлен его нейролептический эффект. В настоящее время резерпин в качестве нейролептика практически не применяется, а в основном используется как антигипертензивное средство. Показаниями к применению резерпина являются гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность с тахикардией; гиперсимпатикотония. Назначают резерпин внутрь по 0,00005–0,0001 г 2–3 раза в день. АД при введении резерпина снижается постепенно, и максимальный эффект наблюдается через 1–2 недели. В первые дни применения резерпина АД может несколько повыситься (по причине интенсивного выхода норадреналина из гранулярного депо). Для купирования гипертонического криза и при тяжелых формах гипертонической болезни применяют растворимую форму резерпина (Рауседил), которую вводят в виде 0,1 и 0,25% раствора внутримышечно или внутривенно.

Резерпин быстро всасывается из ЖКТ в кровь, метаболизируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у больных с нормальной функцией почек составляет: начальная фаза — 4,5 ч, заключительная — от 45 до 168 ч; при анурии заключительная фаза — от 87 до 323 ч. Препарат выводится из организма в течение 4 дней: через ЖКТ выводится более 60% (в основном в неизмененном виде), 8% выводится с мочой (менее 1% в неизмененном виде).

Побочные эффекты: заложенность носа; увеличение массы тела; дискомфорт со стороны ЖКТ; пептические язвы желудка, диарея, гастралгия; брадикардия, задержка жидкости и отеки; снижение либидо. Побочные эффекты со стороны ЦНС являются дозозависимыми и развиваются при применении больших доз в виде депрессии, головокружения, сонливости, редко — экстрапирамидных расстройств. В последние годы применение у больных гипертонической болезнью одного резерпина значительно сократилось, что связано с появлением новых, более совершенных гипотензивных средств. Поэтому для лечения гипертонической болезни чаще всего резерпин входит в состав комбинированных препаратов Раунатин, Адельфан, Трирезид (см. гл. 21 «Гипотензивные (антигипертензивные) средства»).

Таблица 9.5

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Ницерголин (*Nicergolinum*)	Сермион	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,03 г Лиофилизат во флаконах для приготовления раствора для инъекций 0,004 г	После в/в или в/м введения пациенты должны находится в горизонтальном положении в течение 10–15 мин. Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. На время лечения необходимо воздержаться от употребления алкоголя
Доксазозин (*Doxazosinum*)	Кардура	Таблетки по 0,001–0,004 г	Для предупреждения ортостатической гипотензии лечение начинают с малых доз (1 мг/сутки однократно), затем дозу постепенно увеличивают до 2–4–8 мг/сут.
Тамсулозин (*Tamsulosinum*)	Омник	Таблетки по 0,0004 г	Следует применять с осторожностью у больных с предрасположенностью к ортостатической гипотензии. При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружении, слабости) больного следует усадить или уложить
Пропранолол (*Propranololum*)	Анаприлин	Таблетки по 0,01, 0,04 и 0,08 г Ампулы по 1 мл 0,25% р-ра	Внутрь принимают после еды, смешивая с жидкостью (водой) или нетвердой пищей (пюре). С осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой
Атенолол (*Atenololum*)	Тенормин	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену препарата проводят постепенно. В период лечения необходимо воздержаться от видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Окончание табл. 9.5

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Тимолол (*Timololum*)	Оптимол	Глазные капли 0,25 и 0,5% р-р	В течение 30 мин после закапывания препарата в глаз следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций и хорошего зрения
Карведилол (*Carvedilolum*)	Дилатренд	Таблетки по 0,00625–0,025 г	В начале лечения и при повышении дозы АД может резко снижаться, вызывая головокружение. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с хроническими бронхообструктивными заболеваниями
Резерпин (*Reserpinum*)	Рауседил	Таблетки по 0,0001 и 0,00025 г Ампулы по 1 мл 0,1 и 0,25% р-ра	Принимать внутрь после еды, начиная с 0,1 мг 1–2 раза в день с постепенным повышением дозы до 0,25–0,5 мг в сутки за 3–4 приема

В. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ГЛАВА 10

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Наркоз (*др.-греч.* νάρκωσισ — онемение, оцепенение; синонимы: общее обезболивание, общая анестезия) — искусственно вызванный медикаментозный сон (обратимое состояние торможения ЦНС), сопровождающийся выключением сознания, угнетением рефлекторной активности, а также аналгезией и расслаблением скелетной мускулатуры. Средства для наркоза (анестетики) — вещества, используемые специально для общего обезболивания (общей анестезии) при хирургических вмешательствах (табл. 10.3).

Считается, что древнегреческий философ Диоскорид первым применил термин «анестезия» в I веке н. э. для описания болеутоляющего эффекта мандрагоры.

Обезболивание при помощи различных одурманивающих средств (*опия, индийской конопли, белладонны, цикуты* и пр.) в виде настоев или отваров, а также **«сонных губок»** было известно с древних времен. Значительно позже (в XIII–XV веках) был открыт обезболивающий эффект этилового спирта, а также смеси опия со скополамином, которые наряду с использованием в медицинских целях давали преступникам перед казнью. В XIII веке испанец Р. Луллий открыл **эфир**, а в 1540 г. Парацельс описал его обезболивающие свойства.

Научная история наркоза и анестезиологии начинается в середине XIX века, когда на протяжении нескольких лет (с 1842 по 1847 г.) К. Лонг, Г. Уэллс, У. Мортон, Дж. Симпсон, Ф.И. Иноземцев и Н.И. Пирогов независимо друг от друга начинают испытывать в качестве обезболивающих средств при различных операциях сначала эфир и хлороформ, а затем закись азота, используя ингаляционный путь введения.

16 октября 1846 г. в бостонской клинике (США) Уильям Томас Грин Мортон провел первую публичную демонстрацию эфирного наркоза при удалении подчелюстной опухоли. В России эфирный наркоз был впервые применен 7 февраля 1847 г. Ф.И. Иноземцевым, а 14 февраля 1847 г. великий русский хирург Н.И. Пирогов впервые применил его для обезболивания операции в военно-полевых условиях, а затем широко использовал эфирный наркоз в своей хирургической практике. В 1847 г. шотландский акушер Дж. Симпсон впервые использовал **хлороформ**, принимая роды. Этиловый эфир оставался наиболее распространенным ингаляционным

анестетиком вплоть до 70-х годов XX века. 1950–60 гг. ознаменовались открытием и внедрением в клиническую практику новых ингаляционных анестетиков, среди которых галоидсодержащие вещества (трилен, галотан, метоксифлуран, этран, изофлуран) занимали центральное место; в конце XX века синтезировали десфлуран (1992), севофлуран. В конце XX века российские ученые создали метод применения инертного газа ксенона в качестве средства для ингаляционной анестезии, в 1999 г. ксенон был разрешен для клинического использования.

Открытие С.П. Федоровым и Н.П. Кравковым в 1904 г. наркотизирующих свойств вводимого внутривенно гедонала послужило началом разработки средств и методов неингаляционного наркоза, который широко применяется в современной анестезиологической практике как самостоятельно, так и в комбинации с ингаляционными анестетиками.

На протяжении всей научной истории делались попытки создать единую теорию наркоза, объясняющую механизм его действия: коагуляционная (1864), липидная (1866), протеиновая (1904) теории, теория пограничного натяжения, термодинамическая (1939), теория водных микрокристаллов (1951), нарушения окислительных процессов, мембранная теория и пр. Пытались выявить общие для всех анестетиков физические, физико-химические или химические свойства или особенности строения, в связи с которыми они способны вызывать общую анестезию. Ни одна из существующих теорий наркоза не является универсальной и не способна удовлетворительно объяснить все наблюдаемые эффекты наркоза.

Средства для наркоза в терапевтических дозах обеспечивают управляемое и обратимое угнетение рефлексов, утрату сознания, всех видов чувствительности, снижение тонуса скелетной мускулатуры с сохранением деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров. С увеличением концентрации препарата в мозговой ткани происходит «нисходящий паралич»; классическим примером общей анестезии, на котором легко проследить различные фазы ее развития, последовательность и стадийность, является однокомпонентный наркоз (мононаркоз) этиловым эфиром. Общепринята классификация Гедела (A.E. Guedel), предусматривающая четыре стадии эфирного наркоза:

I стадия — аналгезия (от начала наркоза до потери сознания) длится 3–8 мин.

II стадия — возбуждение (на фоне утраченного сознания активизируются физиологические процессы и проявления: больной возбужден, дыхание шумное, АД повышено, пульс учащен, гиперсаливация, возможна рвота).

III стадия — хирургическая (возбуждение прекращается, дыхание спокойное, физиологические функции стабилизируются). В зависимости от глубины наркоза, диапазон хирургической стадии велик, в ней выделяют четыре уровня:

III_1 — поверхностный наркоз; спокойный сон с сохранением роговичных и гортанно-глоточных рефлексов, мышечного тонуса. Возможны кратковременные малотравматичные вмешательства.

III_2 — средний уровень; при исчезновении рефлекторной активности и мышечного тонуса стабильная гемодинамика и дыхание. Возможны вмешательства на органах брюшной полости без применения миорелаксантов.

III_3 — глубокий наркоз; при мононаркозе допустим лишь на короткий промежуток времени при обязательном вспомогательном дыхании, так как, несмотря на терапевтическую широту эфира, проявляются токсические явления с нарушением дыхания, тахикардией, АД снижается, развивается полная мышечная атония, зрачки постепенно расширяются, угасает их реакция на свет. С клинических позиций этот уровень недопустим.

III_4 — характеризуется предельным угнетением физиологических функций с параличом межреберных мышц, сфинктеров (выделена Геделом). С клинических позиций этот уровень недопустим ни при каких обстоятельствах, так как переходит в **IV стадию** — агональную с глубоким расстройством дыхания, исчезновением пульса и прекращением кровообращения.

Было предложено вместо агональной выделять **стадию пробуждения**. При выведении из наркоза больной проходит те же стадии, но в обратном порядке.

Клиническая картина развития наркоза любыми другими средствами развивается по определенным закономерностям (стадиям), специфичным для каждого препарата.

Отсутствие идеального анестетика, необходимость избирательного воздействия на организм (преимущественно введение в медикаментозный сон, анальгезия, арефлексия, нейровегетативная блокада), токсичность препаратов на стадии наркоза III_3 (на которой, тем не менее, возникают наиболее комфортные условия для работы хирурга) стимулировали фармакологические изыскания. Это привело к открытию и внедрению в практику веществ с узконаправленным действием: мощных анальгетиков, нейролептиков, транквилизаторов, миорелаксантов. Введение в широкую практику миорелаксантов в сочетании с развитием методов искусственной вентиляции легких, а также возможность комбинации анестетиков с различными свойствами в сниженных дозах за счет взаимного усиления их действия открыло возможность получать и усиливать нужные эффекты анестезии. При этом появилась возможность устранить вредные эффекты и токсическое влияние каждого из используемых веществ и обеспечить адекватную защиту от хирургической агрессии при поверхностных хирургических стадиях наркоза (III_1–III_2). Так зародился метод комбинированной анестезии, и классическое понятие «клиника наркоза по стадиям» потеряло свое былое значение. В основном современный наркоз представляет собой не мононаркоз (однокомпонентный, одним анестезирующим препаратом), а комбинированное многокомпонентное управляемое медикаментозное воздействие для достижения главной цели — обеспечения безопасности и комфорта больного.

Средства для наркоза относятся к различным классам химических соединений, но требования к ним единые:

1. Утрата сознания должна наступать достаточно быстро, стадия возбуждения минимально выражена.

2. Необходима достаточная глубина наркоза, чтобы создать оптимальные условия для проведения хирургического вмешательства.

3. Степень (глубина) наркоза должна быть хорошо управляемой.

4. Побочные действия должны быть минимальны.

5. Выход из наркоза (посленаркозная реабилитация) должен быть быстрым и без последствий.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства для наркоза в зависимости от их физико-химических свойств и способов применения делят на следующие группы:

— Средства для ингаляционного наркоза

— Средства для неингаляционного наркоза

Существует большое количество лекарственных препаратов, которые не относятся к «средствам для наркоза», но активно применяются в анестезиологии для обеспечения анальгезии, подавления рефлекторного ответа, релаксации, поддержания гомеостаза:

— опиодные препараты: промедол, морфин, фентанил и его генерации;

— нейролептики: дроперидол;

— седативные и транквилизаторы: диазепам;

— миорелаксанты периферические: деполяризующие и недеполяризующие;

— местные анестетики — анальгетики как компонент комбинированной многокомпонентной анестезии для проводниковых методов.

Смешанная анестезия — применение в одном анестезиологическом пособии (наркозе) нескольких анестетиков, но одного пути введения, например ингаляционный наркоз смесью закиси азота и эфира (энфлюрана и закиси азота) или тотальный внутривенный наркоз тиопенталом и фентанилом.

Комбинированная анестезия — применение анестетиков разных путей введения (ингаляционных и неингаляционных средств) в одном пособии (наркозе).

10.1. Средства для ингаляционного наркоза

Ингаляционные анестетики смешиваются с вдыхаемой газовой смесью и поступают через дыхательные пути пациента на фоне сохраненного спонтанного дыхания или принудительно в процессе управляемой вентиляции посредством наркозно-дыхательной аппаратуры через маску или интубационную трубку. Летучие средства для наркоза, представляющие собой жидкость, помещают в испаритель наркозно-дыхательного аппарата, и в процессе работы аппарата пары анестетика попадают в дыхательный контур аппарата и далее — в дыхательные пути пациента (рис. 10.1). Газообразные средства для наркоза хранятся в баллонах под давлением в сжиженном виде, через понижающий редуктор поступают в дыхатель-

ный контур наркозно-дыхательного аппарата в виде газа. Из дыхательных путей газовая смесь попадает в легкие с последующим распределением этой смеси газов из альвеол в кровь.

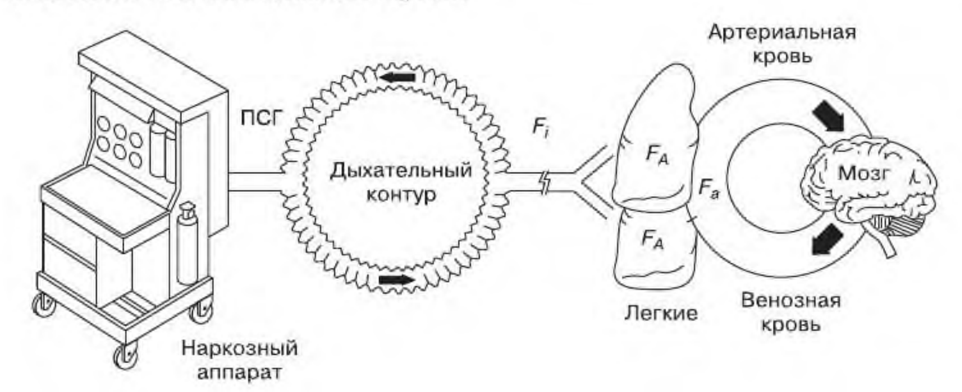


Рис. 10.1. Путь поступления ингаляционных анестетиков: *ПСГ* — поток свежего газа; F_i — фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси; F_A — фракционная альвеолярная концентрация анестетика; F_a — фракционная концентрация анестетика в артериальной крови

Очевидно, что насыщение организма ингаляционными анестетиками, и, соответственно, развитие наркотического эффекта и выход из наркоза зависят от концентрации анестетика во вдыхаемой газовой смеси, его растворимости в крови и тканях, в том числе тканях мозга, а также состояния дыхания и кровообращения. Чем выше парциальное давление или парциальное объемное содержание анестетика во вдыхаемой смеси, тем быстрее развивается наркоз при прочих равных условиях. Головной мозг, сердце, печень, почки и эндокринные органы составляют группу хорошо васкуляризованных тканей, именно сюда в первую очередь и поступает значительное количество анестетика (табл. 10.1 и 10.2).

Механизм действия ингаляционных анестетиков остается неизвестным. Принято считать, что конечный эффект их действия зависит от достижения терапевтической концентрации в ткани головного мозга. Анестетики влияют на активирующую ретикулярную формацию, кору больших полушарий головного мозга, клиновидное ядро, обонятельную кору и гиппокамп, передачу возбуждения в спинном мозге, особенно на уровне вставочных нейронов задних рогов, вовлеченных в рецепцию боли.

Пробуждение после анестезии зависит от снижения концентрации анестетика в ткани головного мозга. Основной путь выведения всех ингаляционных анестетиков — в неизмененном виде через легкие. Однако частично они подвергаются биотрансформации в печени. Диффузия анестетиков через кожу незначительна.

В целом ингаляционный наркоз более управляем, чем неингаляционный, тем не менее, ингаляционные анестетики чаще используются в качестве компонента комбинированной анестезии на этапе поддержания наркоза, как самостоятельно, так и в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими неингаляционными анестетиками.

10.1.1. Жидкие летучие вещества

Летучие жидкости являются фторированными углеводородами: фторотан, энфлуран, изофлуран, эфир для наркоза, а также более современные ингаляционные анестетики 3-го поколения — десфлуран и севофлуран. Все они взрывобезопасны (за исключением эфира), имеют большую глубину вызываемого наркоза, лучшую управляемость, меньшие побочные эффекты по сравнению с эфиром.

Диэтиловый эфир представляет собой бесцветную летучую жидкость с резким запахом и точкой кипения при $t = 35$ °C. Эфир для наркоза обладает выраженной активностью, достаточной широтой терапевтического воздействия, относительно низкой токсичностью.

H_3C O CH_3

Диэтиловый эфир

В настоящее время эфир для наркоза применяется редко. Для эфирного наркоза характерна длительная стадия возбуждения (до 20–30 мин). Наркоз под действием эфира наступает медленно и иногда сопровождается сильным возбуждением и повышенной двигательной активностью. В связи с раздражающим действием повышает саливацию и секрецию слизистой оболочки бронхов, что сопровождается кашлем и ларингоспазмом, рвотой. Может возникать даже рефлекторная остановка дыхания, а возможность сенсибилизации барорецепторов при эфирном наркозе иногда приводит к рефлекторной остановке сердца. Пробуждение после наркоза эфиром происходит медленно (примерно в течение 30 мин). Для полного восстановления функций мозга требуется несколько часов. После операций под эфирным наркозом могут развиваться ателектазы, пневмонии (раздражение, охлаждение легких, растворение сурфактанта).

Фторотан (галотан) — прозрачная бесцветная жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладко-жгучего вкуса, не воспламеняется. Был открыт в 1950-х годах, является мощным наркотизирующим средством, широко применялся в анестезиологии наряду с энфлураном и изофлураном. Может спонтанно разлагаться, поэтому его стабилизируют тимолом и хранят в склянках оранжевого цвета по 50 мл.

Cl
F F Br
F

Фторотан

Используется самостоятельно в мононаркозе в смеси с воздухом либо кислородом, а также в сочетании с другими средствами для наркоза, главным образом с закисью азота для достижения хирургической стадии наркоза, в смешанной или комбинированной анестезии. Под названием «азеотропная смесь» применялся в смеси с этиловым эфиром. Фторотан отличается легкой всасываемостью из дыхательных путей и быстрым вы-

ведением через легкие в неизмененном виде; лишь небольшая его часть метаболизируется в печени с образованием трифторуксусной кислоты.

Достоинства:

1. Высокая активность как общего анестетика (в 3–4 раза активнее эфира) обеспечивает достижение хирургической стадии наркоза.

2. Наркоз управляем, то есть хирургическая стадия наступает быстро (3–5 мин), с короткой и слабо выраженной стадией возбуждения. После прекращения ингаляции больной полностью пробуждается через 5–10 мин.

3. Характерна существенная терапевтическая широта.

4. Обеспечивает удовлетворительную релаксацию скелетной мускулатуры.

5. Не раздражает слизистые оболочки.

6. Понижая тонус бронхов, является мощным бронходилататором. Угнетает функцию слюнных, бронхиальных, желудочных желез, данное преимущество спорно, так как угнетение секреторной и двигательной активности эпителия дыхательных путей повышает риск возникновения гипоксии и ателектазов в посленаркозном периоде.

Недостатки:

1. Стимулирует *n. vagus*, что сопровождается брадикардией, необходимостью введения атропина.

2. Дозозависимое снижение АД, угнетающее влияние на симпатические ганглии и тонус периферических сосудов.

3. Сенсибилизирует сердце к аритмогенным эффектам катехоламинов, поэтому на его фоне не следует использовать норадреналин, адреналин, эфедрин; в качестве компромисса при гипотензии применяется α-адреномиметик мезатон.

4. Повышает кровоточивость в связи с угнетающим влиянием на симпатические ганглии и тонус периферических сосудов.

5. В послеоперационном периоде возможен озноб. Является триггером (пусковым механизмом) злокачественной гипертермии.

Энфлуран — бесцветная жидкость, стабильная без добавления химических стабилизаторов. Имеет приятный эфирный запах. Его пары, смешиваясь с кислородом, воздухом или N_2O не воспламеняются и не взрываются в концентрациях, используемых в анестезиологии при атмосферном давлении и температуре между 22 и 45 °С. Выпускается во флаконах по 125 и 250 мл.

Энфлуран

Действие: наркотизирующее, анальгезирующее и выраженное миорелаксирующее. Введение в наркоз начинают с подачи энфлурана в концентрации 0,5 об. %, затем дозу постепенно повышают, но не более 4,5 об. %. Поддерживающие концентрации — 0,5–2,5 об. % (до 3 об. %). Во многом действует подобно галотану.

Достоинства:

1. Наркоз хорошо управляем, то есть быстро достигается хирургическая стадия наркоза без выраженного возбуждения, быстро наступает пробуждение с «гладким» течением посленаркозного периода.

2. Быстро выводится из организма, в основном через дыхательные пути, не раздражая их.

Недостатки:

1. Угнетает сократительную активность миокарда, снижает АД, но, в отличие от галотана, увеличивает частоту сердечных сокращений.

2. Снижая общее периферическое сосудистое сопротивление, вызывает периферическую вазодилатацию, что чревато повышенной кровоточивостью.

3. Вызывает выраженную депрессию дыхания с уменьшением минутного объема вентиляции. Следует внимательно следить за функцией дыхания, если во время анестезии сохранялась спонтанная вентиляция.

4. Необходим специальный испаритель.

Показания к применению:

Для общего обезболивания в разных областях хирургии, преимущественно для кратковременных вмешательств (в том числе в детской хирургии), в акушерстве — при кесаревом сечении. Применяют энфлуран (в смеси с кислородом или в сочетании с закисью азота и кислородом) с помощью наркозного аппарата со специальным испарителем. Энфлуран обычно хорошо переносится, но возможны тошнота, рвота. Препарат относительно мало (по сравнению с галотаном) повышает чувствительность миокарда к катехоламинам.

Десфлуран является изомером энфлурана с заменой одного из атомов хлора на атом фтора. Тем не менее, это отличие сильно влияет на физические свойства анестетика. Давление насыщенного пара десфлурана при 20 °С составляет 681 мм рт. ст., поэтому на высокогорье он кипит при комнатной температуре. Проблема решена благодаря созданию специального испарителя.

Достоинства:

1. Глубина наркоза хорошо контролируется, так как препарат имеет низкую растворимость в крови и тканях, что влечет быстрое поглощение и элиминацию. Сверхкороткая продолжительность действия.

2. Нет данных о нефротоксичности препарата, не влияет на функциональные печеночные пробы.

Недостатки:

1. Резкий запах и раздражение слизистых оболочек во время индукции могут вызвать усиленное слюноотделенеие, задержку дыхания, кашель, ларингоспазм.

2. Высокий риск развития злокачественной гипертермии и внутричерепной гипертензии.

3. Необходимость использования специального испарителя.

Севофлуран (Севоран) — жидкое невоспламеняющееся средство, применяется с помощью испарителя. Фторированное производное метилизопро-

пилового эфира. Отсутствует резкий запах. Низкая растворимость в крови (но выше, чем у десфлурана 0,65 и 0,42, соответственно) обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в наркоз и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Выпускается во флаконах по 250 мл. Активно используется в анестезиологической практике.

Достоинства:

1. Отсутствие резкого запаха, минимальное возбуждение, хорошая управляемость наркоза позволяют использовать препарат для индукции анестезии.

2. Не раздражает дыхательные пути, не вызывает избыточную секрецию трахеобронхиального дерева, устраняет бронхоспазм.

3. Повышает внутричерепное давление незначительно.

4. Единственное фторированное летучее средство для общей анестезии, которое не образует трифторуксусную кислоту в процессе метаболизма.

Недостатки:

1. Вызывает дозозависимое подавление дыхательной функции и снижение АД, с осторожностью должен использоваться при гиповолемии.

2. В ходе метаболизма образует фторид, который угнетает функцию канальцев почек, что нарушает концентрационную способность почек. Концентрация ионов фтора зависит от длительности общей анестезии, концентрации введенного севофлурана и состава смеси. Барбитураты не вызывают дефторирования северана.

3. При взаимодействии со щелочами, например с натронной известью адсорбера наркозно-дыхательного аппарата, образуется другое нефротоксичное вещество — соединение А, олефин. Оно накапливается в значительных количествах при высокой температуре дыхательных газов, низкопоточной анестезии, использовании сухого гидроксида бария в качестве поглотителя CO_2.

10.1.2. Газообразные вещества

Ксенон (Xe), как и все инертные газы VIII группы таблицы Менделеева, состоит из одноатомных молекул, не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, слабо растворяется в воде и очень быстро выделяется из организма через легкие. Никакой биотрансформации в организме не подвергается, не вступает ни в какие химические реакции. Выпускается в баллонах.

С другой стороны, ксенон, с учетом его физико-химических свойств, изменяя агрегатное состояние фосфолипидов как основного компонента клеточной мембраны и синаптического звена, обратимо нарушает процесс передачи нервного импульса. В этом отношении механизм действия ксенона полностью соответствует липидной теории.

В соотношении с кислородом (60 : 40; 70 : 30; 80 : 20) он оказывает сильное анальгезирующее и анестезирующее действие. Через 5–6 вдохов наркотической концентрации ксенона возникает стадия периферической

парестезии и гипоальгезии. На 2–3-й минуте появляется стадия эйфории и психомоторной активности, которая быстро сменяется стадией полной анальгезии и частичной амнезии, затем выключается сознание и наступает стадия анестезии, соответствующая первой хирургической стадии эфирного наркоза.

После отключения ксенона, он через 4–5 мин выделяется из организма через легкие в объеме 95% . Остаточная концентрация его быстро снижается, а затем Xe постепенно вымывается из жидких сред организма, сохраняя при этом более длительную послеоперационную анальгезию, которая свидетельствует еще об одном важном преимуществе ксенона перед закисью азота и другими анестетиками.

Гемодинамика в течение ксенонового наркоза стабильна; отсутствует местнораздражающее действие. В начале ингаляции возможно развитие кратковременной эйфории и некоторого психомоторного возбуждения.

Закись азота (динитрогена оксид — N_2O). Бесцветный газ тяжелее воздуха (относительная плотность 1,527), имеет характерный запах, сладковатый вкус. Растворим в воде (1 : 2). При 0 °С и давлении 30 атм, а также при обычной температуре и давлении 40 атм сгущается в бесцветную жидкость. Из 1 кг жидкой закиси азота образуется 500 л газа. Не воспламеняется, но поддерживает горение. Смеси с эфиром, циклопропаном, хлорэтилом в определенных концентрациях взрывоопасны.

Малые концентрации закиси азота вызывают чувство опьянения (отсюда название «веселящий газ») и легкую сонливость. Имеет высокую анальгезирующую активность. При вдыхании чистого газа быстро развиваются наркотическое состояние и асфиксия. В смеси с кислородом при правильном дозировании вызывает наркоз без предварительного возбуждения и побочных явлений. Стадия анальгезии достигается в течение 2–3 мин. Через 6–8 мин после кратковременной, но достаточно выраженной стадии возбуждения наступает хирургическая стадия наркоза. Закись азота не вызывает раздражения дыхательных путей. В организме она почти не изменяется, с гемоглобином не связывается; находится в растворенном состоянии в плазме.

В большинстве случаев применяют в составе комбинированной анестезии, в качестве базового анестетика. После прекращения вдыхания выводится (полностью через 10–15 мин) через дыхательные пути в неизмененном виде. Применяют закись азота в смеси с кислородом при помощи специальных аппаратов для газового наркоза. Обычно начинают со смеси, содержащей 70–80% закиси азота и 30–20% кислорода, затем количество кислорода увеличивают до 40–50% . Наркоз с применением закиси азота используют в хирургической практике, оперативной гинекологии, хирургической стоматологии, а также для обезболивания родов.

Форма выпуска: газ, сжатый в металлических баллонах вместимостью 10 л под давлением 50 атм. Баллоны окрашены в серый цвет и имеют надпись «Для медицинского применения». Хранится при комнатной температуре в закрытом помещении вдали от огня.

10.2. Средства для неингаляционного наркоза

Идея применения неингаляционного наркоза была высказана Н.И. Пироговым еще в 1847 г., когда он впервые предложил и испытал в клинике ректальный эфирный наркоз. Широкое практическое применение неингаляционного наркоза стало возможным лишь с получением активных нелетучих средств для наркоза.

В качестве средств для неингаляционного наркоза используют вещества разного химического строения.

Неингаляционные общие анестетики при внутривенном введении быстро насыщают хорошо васкуляризованные органы, в том числе головной мозг, чем обусловлено очень быстрое развитие их эффекта. Медленное освобождение препарата из жировых депо в кровь является основной причиной длительного следового угнетения ЦНС, возникающего при применении этих препаратов для наркоза. Как правило, биотрансформация неингаляционных анестетиков происходит в печени, и при нарушении ее функций эффект таких анестетиков пролонгируется.

По продолжительности действия препараты для внутривенного наркоза делят на следующие группы:

1) Препараты кратковременного действия (продолжительность наркоза до 15 мин) — пропанидид (Сомбревин), кетамин (Кеталар, Калипсол), пропофол (Диприван), метогекситал (Бриетал).

2) Препараты средней продолжительности действия (продолжительность действия 20–50 мин) — тиопентал натрий, гексобарбитал (Гексенал).

3) Препараты длительного действия (продолжительность действия 60 мин и более) — натрия оксибутират (Натрия оксибат).

Препараты для неингаляционного наркоза имеют ограниченное применение в качестве самостоятельных средств, так как большинство из них не обладает анальгетическими свойствами (за исключением кетамина), главное их назначение — гипнотическое, то есть обеспечение медикаментозного сна. В анестезиологии применяются в качестве препарата индукции, поддержания медикаментозного сна в составе комбинированной многокомпонентной анестезии.

В настоящее время в арсенале анестезиолога чаще всего можно встретить пропофол, тиопентал натрий и кетамин.

Пропофол (Диприван, Пофол — 2,6-диизопропилфенол). В воде не растворяется, но в клинике используется 1% водная эмульсия белого цвета, содержащая соевое масло, глицерол и яичный лецитин и предназначенная для в/в введения с быстрым наступлением эффекта (сон через 30 с) и быстрым выходом из наркоза. Средство ультракороткого действия. Выпускается в ампулах по 20 мл и во флаконах по 50 мл.

CH_3 OH CH_3

H_3C CH_3

Пропофол

Широко применяется в качестве средства для вводного наркоза (индукции), для поддержания медикаментозного сна в дозе 4–12 мг/кг/час в виде длительной инфузии, как самостоятельно (в палатах интенсивной терапии), так и в структуре многокомпонентной комбинированной анестезии.

Достоинства:

1. Высокая растворимость в жирах обеспечивает быстрое начало действия, пробуждение достаточно быстрое, в результате этого наблюдается меньше остаточных явлений (по сравнению с тиопенталом натрием, кетамином).

2. Устраняет рвоту и зуд, что является уникальным действием для анестетика.

3. Снижает внутриглазное давление.

4. Относительное преимущество: вызывая депрессию дыхания, угнетает рефлексы с дыхательных путей настолько, что позволяет проводить интубацию трахеи и использование ларингеальной маски без мышечных релаксантов.

Недостатки:

1. Значительно снижает АД, что усугубляется при быстром введении, использовании больших доз препарата, у пациентов преклонного возраста.

2. Вызывает депрессию дыхания вплоть до кратковременного апноэ при индукции.

3. Вызывает флебиты и тромбозы вен.

4. Не смешивается в одном шприце ни с какими другими препаратами, кроме физраствора и декстрозы.

Кетамин (Кеталар, Калипсол — структурный аналог фенциклидина). Белый или почти белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Легко растворим в воде и спирте, pH водных растворов 3,5–4,5. Выпускается в виде 5% раствора в ампулах по 2 мл и флаконах по 5 мл. Применяется для внутривенного и внутримышечного введения.

Cl NH CH_3 O

Кетамин

Оказывает многостороннее влияние на ЦНС, включая блокаду постсинаптических рефлексов спинного мозга и подавление эффектов возбуждающих нейротрансмиттеров в отдельных участках головного мозга. Функционально разобщает (диссоциирует) таламус, который переключает сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий, и лимбическую кору (осознание ощущений). В результате воздействия кетамина некоторые нейроны головного мозга функционально подавлены, другие же находятся в состоянии то-

нического возбуждения. Клинически это состояние проявляется в виде *диссоциативной анестезии*: больной кажется бодрствующим, но у него отсутствует способность анализировать сенсорные стимулы и реагировать на них, возможны миоклонические движения. Хорошо растворяется в жирах и слабо связывается белками, что обеспечивает быструю индукцию.

Опосредованная стимуляция центральных отделов симпатической нервной системы вызывает повышение АД, учащение частоты сердечных сокращений. Является бронходилататором; глоточный, гортанный, кашлевой рефлексы сохранены; не вызывает миорелаксации.

Применяется в виде мононаркоза при проведении кратковременных болезненных манипуляций, как компонент многокомпонентной комбинированной анестезии. Вызывает анальгезию, амнезию, утрату сознания. Введение бензодиазепинов предотвращает возбуждение, ряд вегетативных расстройств (гипертензия, тахикардия).

Достоинства:

1. Большая широта терапевтического действия, быстрая индукция.
2. Хорошее обезболивание при возможности внутримышечного введения.
3. Не угнетает дыхание, не понижает АД, не вызывает брадикардию.

Недостатки:

1. Возможны гиперсаливация, ларингоспазм.
2. Повышает внутриглазное и внутричерепное давление. Наличие внутричерепных объемных образований — противопоказание к применению кетамина.
4. Риск развития судорог при совместном применении с теофиллином.
5. Вызывает депрессию миокарда на фоне галотана (в меньшей степени с другими галоидсодержащими анестетиками).

Тиопентал натрий (смесь натриевой соли (*RS*)-5-(1-метилбутил)-5-этил-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным натрия карбонатом). Сухая пористая масса, выпускается во флаконах по 10 мл. Легко растворим в воде, растворы нестойки, готовятся *ex tempore*. Применяют свежеприготовленный 1–2% раствор, который обладает выраженной щелочной реакцией (pH = 10,5), поэтому растворы барбитуратов несовместимы с препаратами, имеющими кислую реакцию.

$S^{\ominus}$ $Na^{\oplus}$

HN N

O O

Тиопентал натрий

Тиопентал натрий активно связывается белками, но при этом хорошо растворим в жирах, поэтому длительность действия определяется перераспределением, а не метаболизмом или элиминацией, поглощение головным мозгом достигает максимума уже через 30 с после введения

и продолжается 20 мин. Биотрансформация обеспечивается окислением в печени до водорастворимых метаболитов, выводится почками. Оказывает прямое депрессивное влияние на миокард. Угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга вызывает уменьшение дыхательного объема и частоты дыхания, снижение АД, расширение емкостных периферических сосудов; тахикардия обусловлена центральной стимуляцией *n. vagus*. Вызывает сужение сосудов головного мозга и снижение внутричерепного давления, но снижение мозгового кровотока не носит угрожающего характера, так как еще более значительно снижает потребление кислорода головным мозгом. Не расслабляет скелетную мускулатуру.

Средство для неингаляционной общей анестезии короткого действия. Обладает снотворным эффектом, не является анальгетиком. Применяется для индукции, как компонент комбинированной многокомпонентной анестезии, а также для обеспечения медикаментозного сна. Вводится в/в, как исключение — ректально у детей для индукции.

Достоинства:

1. Быстрая индукция.
2. Использование для медикаментозного сна, подавления судорожного синдрома.
3. Снижение внутричерепного давления, потребления кислорода головным мозгом.
4. Дешевизна.

Недостатки:

1. Угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
2. Возможность развития ларинго- и бронхоспазма. Необходимо с осторожностью применять у лиц с бронхиальной астмой.
3. Абсолютно противопоказан у пациентов с порфириями, так как провоцирует острый приступ порфирии.

Таблица 10.1

Средства для ингаляционного наркоза

Название	Действие	Показания	Особенности
Закись азота	Бесцветный газ со сладковатым запахом, поддерживает горение, но сам не горит. Циклопропан, эфир, хлорэтил в определенных концентрациях образуют воспламеняющиеся смеси. Препарат является слабым анестетиком, потеря сознания возникает вследствие гипоксии, возникающей при вдыхании чистой закиси азота (обычно через 8–12 вдохов). Хороший наркоз достигается благодаря разумному применению более	Концентрация газа 60–80% во вдыхаемой смеси поддерживает поверхностный наркоз, концентрация 60–70% поддерживает выключение сознания. Анальгезирующий эффект возникает при подаче газа в концентрации 40–50%. Оптимальной концентрацией является 70–75% закиси азота и 30–25% чистого кислорода.	После введения препарата в течение 5 мин необходимо подавать чистый кислород для предупреждения гипоксии, которая возникает вследствие выделения газа из крови в легкие

Окончание табл. 10.1

Название	Действие	Показания	Особенности
	мощных анестетиков, миорелаксантов, обязательной подаче кислорода	При этом удается достигнуть хирургической стадии (1). Показан при кратковременных операциях: вправлении вывихов, вскрытии абсцессов	
Фторотан	Бесцветная прозрачная жидкость с запахом, напоминающим хлороформ. На свету разлагается, поэтому для стабилизации препарата добавляют 0,01% раствор тимола. Пары фторотана огневзрывобезопасны. Фторотан — мощное наркотическое вещество, по своим анестетическим свойствам сильнее эфира в 4 раза, а хлороформа — в 2 раза. Препарат оказывает быстрое действие. Потеря сознания возникает через 1–2 мин после начала вдыхания или инсуффляции. Через 3–5 мин после подачи препарата возникает хирургическая стадия наркоза. Пробуждение через 3–5 мин после отмены подачи анестетика. Не раздражает дыхательные пути, несколько расширяет бронхи, уменьшает отделение слизи	Введение в наркоз при подаче во вдыхаемой смеси 3–4 об. %, поддержание хирургической стадии наркоза при подаче 0,5–1,5 об. %. Показан при операциях на органах брюшной и грудной полостей; нейрохирургических и офтальмологических операциях. Показан для мелких животных	Нельзя применять адреналин и норадреналин, а также проводить операции у больных с повышенным содержанием этих веществ в крови (сенсибилизация миокарда к катехоламинам). Противопоказания: аритмии, сердечная недостаточность, органические поражения печени
Эфир для наркоза	Бесцветная прозрачная летучая жидкость со специфическим запахом. Хорошо испаряется при комнатной температуре. На свету, воздухе и при воздействии влаги разлагается с образованием токсичных продуктов. Действие препарата начинается и заканчивается очень медленно. Действует раздражающе на респираторный тракт	Однокомпонентный или многокомпонентный наркоз (в сочетании с барбитуратами, транквилизаторами)	Противопоказания: гипертензия, недостаточность сердечно-сосудистой системы, пороки сердца, болезни легких, печени и почек

Таблица 10.2

Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза

Препарат	Активность	Скорость индукции и выхода из наркоза	Миорелаксация	Влияние на действие антидеполяризующих миорелаксантов	Органотропность	Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание	Раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей	Пожароопасность
Фторотан	Высокая (0,75)	Средняя (2,4)	Хорошая	Усиливает	Угнетение миокарда; сенсибилизация адренорецепторов миокарда к действию катехоламинов; возможно нарушение функции печени	Гипотензия; брадикардия; угнетение дыхания	—	—
Энфлуран	Высокая (1,6)	Высокая (1,9)	Очень хорошая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	—	—
Изофлуран	Высокая (1,2)	Высокая (1,4)	Хорошая	Усиливает	Практически не оказывает отрицательного влияния на внутренние органы	Возможна тахикардия; небольшая гипотензия; угнетение дыхания	—	—
Севофлуран	Высокая (1,7–2,05)	Высокая (0,68)	Хорошая	Усиливает	То же	То же	—	±
Десфлуран	Средняя (6,0)	Очень высокая (0,45)	Хорошая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+	—
Азота закись	Низкая (100,0)	Очень высокая (0,47)	Не вызывает	Не влияет	То же	—	—	Не горит, но горение поддерживает
Эфир для наркоза	Средняя (1,9)	Низкая (12,0)	Хорошая	Усиливает	Преходящее угнетение функции почек	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+++	+

Таблица 10.3

Основные препараты по теме

Наименование	Средняя терапевтическая доза и концентрация для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Средства для ингаляционного наркоза		
Эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*)	2–4 об. % — анальгезия и выключение сознания; 5–8 об. % — поверхностный наркоз; 10–12 об. % — глубокий наркоз	Флаконы по 100 и 150 мл
Фторотан (*Phthorothanum*)	3–4 об. % — для введения в наркоз; 0,5–2 об. % — для поддержания хирургической стадии наркоза	Флаконы по 50 мл
Азота закись (*Nitrogenium oxydulatum*)	70–80 об. %	Металлические баллоны
Средства для неингаляционного наркоза		
Пропанидид (*Propanidide*)	В/в 0,005–0,01 г/кг	Ампулы по 10 мл 5% р-ра
Тиопентал натрий (*Thiopentalum-natrium*)	В/в 0,4–0,6 г	Флаконы по 0,5 и 1 г
Пропофол (Propofolum)	В/в 4–12 мг/кг в 1 ч	1% водная (изотоническая) эмульсия в ампулах по 20 мл
Натрия оксибутират (*Natrii oxybutyras*)	В/в 0,07–0,12 г/кг	Порошок; ампулы по 10 мл 20% р-ра
Кетамина гидрохлорид (*Ketamini hydrochloridum*)	В/м 0,006 г/кг; в/в 0,002 г/кг	Флаконы по 20 мл (с содержанием в 1 мл 0,05 г препарата); ампулы по 2,5 и 10 мл 5% р-ра

ГЛАВА 11

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные лекарственные средства вызывают сон или облегчают его наступление. Выделение снотворных препаратов в отдельную группу носит условный характер, поскольку гипнотический (снотворный) эффект имеется у различных классов психотропных ЛС. Снотворные препараты применяют для лечения инсомнии (бессонницы), которая является распространенным нарушением (табл. 11.1).

Сон человека представляет собой систему особых функциональных состояний мозга и состоит из четырех фаз медленного сна и одной фазы быстрого сна. Медленноволновый сон, продолжительность которого составляет 75–80% от общего времени сна и имеет четыре последовательно развивающиеся фазы, от поверхностного сна (1-я фаза) до фазы дельта-сна (4-я фаза), характеризующейся возникновением на ЭЭГ медленных высокоамплитудных дельта-волн и небыстрыми движениями глаз (non-REM-sleep).

Быстроволновый сон, повторяющийся через каждые 80–90 мин, сопровождается сновидениями и быстрыми движениями глаз (Rapid Eye Movement, REM-sleep). Длительность быстроволнового (пародоксального) сна составляет 20–25% от общего времени сна.

Соотношения фаз сна и их ритмическую смену регулируют серотонин (является основным фактором, индуцирующим сон), мелатонин (фактор, обеспечивающий синхронизацию фаз сна), а также ГАМК, энкефалины и эндорфины, пептид δ-сна, ацетилхолин, дофамин, адреналин, гистамин.

Чередования фаз медленноволнового и быстроволнового сна характерны для нормального сна, при этом человек чувствует себя бодрым и выспавшимся. Расстройства естественного сна могут быть связаны с нарушением засыпания, глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения), продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение), структуры сна (изменением соотношения медленного и быстрого сна).

С древних времен при бессоннице использовали спиртные напитки, а также настойки опия и различных трав. Первыми препаратами, примененными в качестве транквилизаторов, а вскоре и снотворных, стали бромиды (середина XIX века). Затем появились хлоралгидрат, паральдегид, уретан и сульфонал, вслед за ними — барбитал и фенобарбитал (в 1903 и 1912 гг.).

Основное действие снотворных средств направлено на облегчение процесса засыпания и/или на удлинение продолжительности сна. В зависимости от этого используются снотворные средства разной продолжительности действия. В небольших дозах снотворные средства оказывают седативный (успокаивающий) эффект.

Все снотворные средства уменьшают время засыпания (латентный период сна) и удлиняют продолжительность сна, но по-разному влияют

на соотношение парадоксального и медленноволнового сна. Препараты, оказывающие минимальное воздействие на основные фазы сна, наиболее предпочтительны при лечении инсомнии. Например, барбитураты оказывают быстрый снотворный эффект даже в тяжелых случаях инсомнии, но существенно нарушают физиологическую структуру сна, подавляя парадоксальную фазу. При отмене снотворных средств могут происходить обратные явления — латентный период фазы быстрого сна укорачивается, а сама фаза на какое-то время удлиняется. При этом возникает обилие сновидений, кошмарные сны, частые пробуждения. Эти явления, связанные с прекращением применения снотворного препарата, называют феноменом «отдачи».

Механизм действия снотворных заключается в их способности угнетать передачу импульсов в различных отделах ЦНС. Они стимулируют тормозные ГАМК-ергические процессы в головном мозге через барбитуратные или бензодиазепиновые рецепторы (рис. 11.1). γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) представляет собой основной ингибитор нейротрансмиссии в ЦНС. Эта аминокислота действует, связываясь с ГАМК$_A$-рецепторами — лиганд-зависимыми каналами, в которых участок связывания нейромедиатора и ионный канал составляют один макромолекулярный комплекс. Поскольку ионный канал, входящий в состав ГАМК$_A$-рецептора, селективно пропускает внутрь нейрона анионы хлора, активация ГАМК$_A$-рецептора приводит к гиперполяризации нейрона и, таким образом, тормозит запуск потенциала нейропередачи.

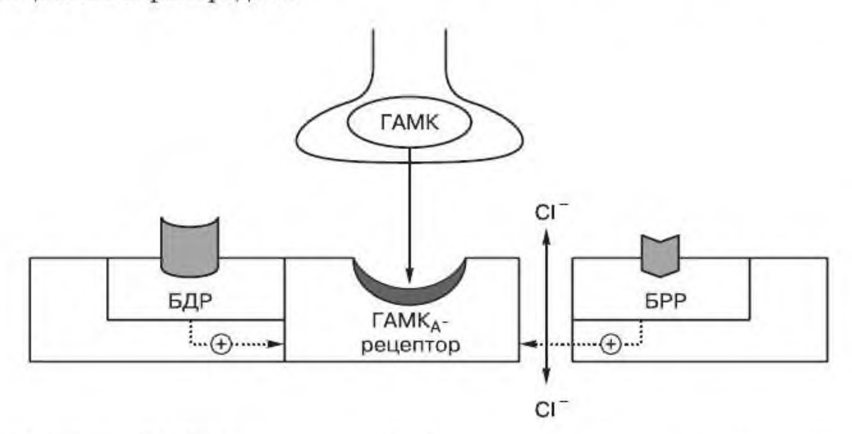


Рис. 11.1. Схема ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса с ионофором хлора: *БДР* — бензодиазепиновый рецептор; *БРР* — барбитуратный рецептор

При активации хлорного канала любым из приведенных способов происходит следующее: снижается активность катехоламинергической, серотонинергической, холинергической систем, и вследствие этого развивается седативный эффект. Максимальное количество бензодиазепиновых рецепторов расположено в коре головного мозга и лимбической системе.

Барбитураты, взаимодействуя с аллостерическим участком ГАМК-рецепторного комплекса, повышают чувствительность рецепторов к ГАМК. Считают, что снотворный, противосудорожный и транквилизирующий

эффекты барбитуратов обусловлены ГАМК-ергическим действием. Наряду с раскрытием ионных каналов для ионов хлора они угнетают адренергические структуры мозга, нарушая проницаемость мембран для ионов натрия, и подавляют клеточное дыхание нервной ткани. Замедляя восстановление синаптической передачи, барбитураты угнетают стимулирующие механизмы ретикулярной формации стволовой части мозга.

В качестве снотворных препаратов в настоящее время широко применяют производные бензодиазепинового ряда, которые также усиливают тормозное влияние ГАМК на ЦНС за счет повышения рецепторной чувствительности. В отличие от барбитуратов, они в меньшей степени изменяют нормальную структуру сна (немного изменяют как парадоксальную фазу, так и фазу медленноволнового сна), значительно менее опасны в отношении формирования лекарственной зависимости и не вызывают выраженных побочных эффектов.

Препараты, обладающие снотворной активностью, классифицируют, исходя из принципа их действия и химического строения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Агонисты бензодиазепиновых рецепторов
— Агонисты мелатониновых рецепторов
— Снотворные средства с наркотическим типом действия

Также для нормализации сна применяют отдельные препараты других групп, обладающие свойствами вызывать сон: *блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов* (доксиламин (Донормил), дифенгидрамин (Димедрол), *средство для наркоза, эффективное при приеме внутрь* (натрия оксибутират).

Снотворные средства должны соответствовать некоторым основным требованиям: они должны быстро вызывать сон и поддерживать его оптимальную продолжительность, не нарушать структуру сна (естественное соотношение между фазами сна), не вызывать угнетение дыхания, нарушение памяти, не приводить к физической и психической зависимостям.

11.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

11.1.1. Производные бензодиазепина

Производные бензодиазепина относятся к анксиолитикам (уменьшают чувство тревоги, беспокойство), при этом оказывают снотворное и успокаивающее (седативное) действие. Устранение психического напряжения способствует успокоению и развитию сна. Бензодиазепины снижают тонус скелетных мышц (эффект связан с подавлением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга) и проявляют противосудорожную активность, потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС, в том числе средств для наркоза, и оказывают амнестическое действие (вызывают антероградную амнезию).

Анксиолитическое и снотворное действие бензодиазепинов обусловлено их угнетающим действием на лимбическую систему, активирующую рети-

кулярную формацию ствола мозга и кору головного мозга. Механизм этих эффектов связан со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов, агонистами которых они являются. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов ГАМК$_A$-рецепторного комплекса сопровождается повышением аффинитета ГАМК$_A$-рецепторов к ГАМК, что усиливает тормозное влияния ГАМК и угнетение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС.

По действию на ЭЭГ в состоянии бодрствования бензодиазепины напоминают другие транквилизаторы и снотворные: снижается доля α-ритма, а доля быстрого низкоамплитудного ритма возрастает. К этим эффектам со временем развивается толерантность. Большинство бензодиазепинов ускоряют засыпание (особенно при первом использовании), уменьшают число и длительность пробуждений. Обычно сокращается I стадия (поверхностный сон), резко укорачиваются III и IV стадии (глубокий медленный сон). Уменьшается общая продолжительность быстрого сна, но возрастает число его периодов, главным образом под конец сна. Несмотря на укорочение быстрого сна и IV стадии медленного сна, обычно бензодиазепины увеличивают общее время сна, главным образом за счет удлинения II стадии (основной составляющей медленного сна). Кроме того, несмотря на учащение периодов быстрого сна, снижается частота переходов к I стадии, частота пробуждений и число движений во сне. При регулярном приеме бензодиазепинов на ночь их влияние на структуру сна обычно сглаживается через несколько дней.

В отличие от барбитуратов и их аналогов, бензодиазепины обладают более широким диапазоном доз между анксиолитическим и седативным эффектами.

Препараты из группы бензодиазепинов очень близки по фармакологическим свойствам, но различаются по фармакокинетике, что существенно влияет на их показания к применению.

По длительности действия выделяют препараты:

— короткого действия ($T_{1/2} < 6$ ч): мидазолам;

— средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 6–24 ч), к которым относятся нитразепам, феназепам;

— длительного действия ($T_{1/2} > 24$ ч): флуразепам, диазепам.

Основная фармакологическая проблема, связанная с использованием бензодиазепинов, заключается в их способности вызывать развитие зависимости, что связано с высоким риском появления феномена «отдачи», чаще всего после длительного курса терапии.

Нитразепам *Диазепам* *Феназепам*

Нитразепам, который уменьшает действие эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей, нарушающих процесс засыпания, и укорачивает время, необходимое для засыпания, уменьшает количество пробуждений во время сна, увеличивает глубину и продолжительность сна. Снотворное действие нитразепама после его приема внутрь наступает через 30–60 мин и продолжается до 8 ч. Последействие мало выражено. Нитразепам усиливает и пролонгирует действие средств для наркоза, спирта этилового, снотворных наркотического типа. На сердечно-сосудистую систему здоровых людей практически не влияет.

Хорошо всасывается из кишечника. $T_{1/2}$ — 16–48 ч. Хорошо проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Подвергается биотрансформации в печени путем восстановления нитрогруппы и последующего ацетилирования с образованием неактивных ацетилпроизводных. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, около 5% — в неизмененном виде. Выведение после прекращения лечения быстрое. При приеме повторных доз накопление минимальное.

Диазепам (Реланиум, Сибазон) — при лечении нарушений сна применение в качестве снотворного средства целесообразно в тех случаях, когда одновременно желательно получить анксиолитическое действие в течение всего дня. После приема внутрь быстро и хорошо (около 75% дозы) всасывается из ЖКТ. После внутримышечного введения абсорбируется полностью, но медленнее, чем при приеме внутрь. При ректальном введении раствор диазепама быстро всасывается. C_{max} в крови достигается через 0,5–2 ч (при приеме внутрь), 0,5–1,5 ч (при внутримышечном введении). Подвергается биотрансформации (98–99% диазепама) в печени с образованием фармакологически активных метаболитов: дезметилдиазепама (нордиазепама), оксазепама и темазепама. Период полувыведения диазепама — до 3,2 ч. $T_{1/2}$ может удлиняться у новорожденных, пациентов пожилого и старческого возраста, больных с заболеваниями печени. $T_{1/2}$ не изменяется при почечной недостаточности. Клиренс диазепама составляет 20–30 мл/мин. Выводится преимущественно почками (0,5–2% в неизмененном виде, около 70% в виде глюкуронидов) и с фекалиями (около 10%). При повторном применении отмечается кумуляция диазепама и его активных метаболитов в плазме крови.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам) — обладает выраженным анксиолитическим, снотворным, седативным, а также противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} феназепама в крови — от 1 до 2 ч. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет от 6 до 18 ч. Выводится препарат в основном с мочой.

Мидазолам (Дормикум) — характеризуется быстрым началом и короткой продолжительностью снотворного эффекта. Укорачивает фазу засыпания и увеличивает общую длительность и качество сна, не изменяя фазу парадоксального сна. Быстро вызывает наступление сна (через 20 мин), практически не обладает эффектом последействия. Обладает седативным,

центральным миорелаксирующим, анксиолитическим, противосудорожным и амнестическим эффектами. При приеме внутрь C_{max} в крови достигается в течение 1 ч (прием пищи увеличивает время достижения C_{max}). При парентеральном введении начало действия зависит от дозы, пути введения, а также совместного применения наркотических анальгетиков и средств для наркоза. $T_{1/2}$ — 1,5–3 ч. $T_{1/2}$ может увеличиваться у пациентов старше 60 лет, у больных с застойной сердечной или печеночной недостаточностью, у больных с ожирением (вследствие усиленного распределения мидазолама в жировой ткани), у новорожденных. Мидазолам в основном используют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями.

Многие препараты бензодиазепинового ряда более широко применяют как анксиолитики, при эпилептическом статусе и др.

Антагонистом (антидотом) бензодиазепинов является *флумазенил* (Анексат). По химической структуре это имидазобензодиазепин. Конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы и снимает центральные психомоторные эффекты веществ, их возбуждающих. Нейтрализует снотворно-седативное действие и восстанавливает самостоятельное дыхание и сознание при передозировке бензодиазепинов. Применяется при устранении центральных эффектов бензодиазепинов, в том числе при выведении из наркоза, дифференциальной диагностике при потере сознания неизвестной этиологии (постановка или исключение диагноза отравления бензодиазепинами).

11.1.2. Препараты другого химического строения («небензодиазепиновые» соединения)

За последнее десятилетие синтезированы снотворные средства, не относящиеся к бензодиазепинам, но имеющие сродство к бензодиазепиновым рецепторам. К этой группе препаратов относят зопиклон, золпидем и залеплон. Хотя по строению эти препараты далеки от бензодиазепинов, их действие связывают со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов. Отличительной особенностью этих препаратов является то, что они в меньшей степени, чем бензодиазепины, нарушают структуру сна.

Залеплон и *золпидем* помогают при плохом засыпании, их можно назначать курсами по 7–10 суток. Оба препарата оказывают стойкое снотворное действие и не вызывают усиления бессонницы при резкой отмене, по эффективности они одинаковы. $T_{1/2}$ золпидема составляет около 2 ч, и его действие длится бóльшую часть 8-часового сна, поэтому препарат назначают только на ночь. $T_{1/2}$ залеплона короче (около 1 ч), что позволяет принимать его в течение ночи, самое позднее — за 4 ч до планируемого утреннего пробуждения. Соответственно, залеплон назначают на ночь и при ночных пробуждениях. По риску злоупотребления эти препараты сопоставимы с бензодиазепинами.

Зопиклон (Имован, Торсон) является снотворным средством из группы циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Он обладает следующими фармакологическими свойствами: снотворным, седативным, транквилизирующим, противосудорожным

и миорелаксирующим. Эти эффекты связаны с его действием на рецепторы ЦНС, относящиеся к макромолекулярному комплексу ГАМК, модулируя открытие каналов для ионов хлора, в результате чего происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Зопиклон *Залеплон* *Золпидем*

Зопиклон обладает свойством укорачивать время засыпания и урежать частоту ночных пробуждений, увеличивать продолжительность сна и улучшать качество сна и пробуждения. Практически не вызывает постсомнических нарушений: отсутствуют ощущения разбитости и сонливости утром следующего дня. Привыкание к снотворному действию препарата не развивается в течение длительного периода лечения, вплоть до 17 недель.

Залеплон (Анданте) — это производное пиразолопиримидина. Он преимущественно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами α_1-субъединицы $ГАМК_А$-рецепторного комплекса. Препарат быстро всасывается, его максимальная сывороточная концентрация достигается примерно через 1 ч. За счет инактивации при первом прохождении через печень его биодоступность не превышает 30%. Продукты окисления залеплона конъюгируются с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой, в неизмененном виде выделяется менее 1% препарата. Все метаболиты залеплона неактивны.

Золпидем (Ивадал, Зольсана, Онирия) — это еще один небензодиазепиновый транквилизатор и снотворный препарат, производное имидазопиридина. Золпидем стимулирует бензодиазепиновые рецепторы и в целом напоминает бензодиазепины, однако у экспериментальных животных он оказывает лишь слабое противосудорожное действие, а его достаточно сильный седативный эффект перекрывает анксиолитический эффект. В отличие от бензодиазепинов, золпидем мало влияет на структуру сна у здоровых людей. При бессоннице он ускоряет засыпание и продлевает сон в той же мере, что и бензодиазепины. Случаи толерантности и физической зависимости редки и наблюдались лишь в необычных обстоятельствах. Золпидем разрешен только для кратковременного лечения бессонницы. В обычных дозах (10–20 мг, 5–10 мг для пожилых пациентов)

золпидем лишь изредка вызывает сонливость в дневное время и амнезию, другие побочные явления (нарушения со стороны ЖКТ) также редки. Как и бензодиазепины, даже в очень высоких дозах золпидем не приводит к тяжелому угнетению дыхания в отсутствие других веществ (например, алкоголя). Золпидем хорошо всасывается из ЖКТ. Элиминация золпидема происходит почти исключительно путем печеночного метаболизма. При нормальном кровоснабжении и функции печени его $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Золпидем почти не попадает в мочу в неизмененном виде, однако при ХПН его элиминация также замедляется, главным образом за счет увеличения объема распределения.

Антагонистом золпидема и зопиклона является флумазенил.

11.2. Агонисты мелатониновых рецепторов

Мелатонин — основной гормон эпифиза, регулятор суточных ритмов. Этот эффект связан с его взаимодействием с мелатониновыми рецепторами, находящимися в ЦНС.

Мелатонин (Мелаксен, Циркадин, Саннован) — синтетический аналог гормона эпифиза (шишковидной железы), используется при нарушениях сна. Увеличивает концентрацию ГАМК в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Регулирует цикл сон–бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, эмоционально-личностную сферу. Способствует организации биологического ритма и нормализации ночного сна. Улучшает качество сна, снижает частоту приступов головных болей, головокружений, повышает настроение. Ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Делает сновидения более яркими и эмоционально насыщенными. Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции. Имеет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства, предупреждает развитие атеросклероза и новообразований. Наиболее выраженное действие оказывает при длительных нарушениях сна. При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Имеет короткий $T_{1/2}$, быстро выводится из организма.

11.3. Снотворные средства наркотического типа действия

Снотворные средства наркотического типа действия оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС, в основном представлены производными барбитуровой кислоты.

11.3.1. Гетероциклические производные барбитуровой кислоты

Барбитураты (лат. *barbiturate*) — производные барбитуровой кислоты, многие барбитураты угнетают активность ЦНС и обладают снотворным, противосудорожным и наркотическим действием. В больших дозах они вызывают состояние наркоза, поэтому некоторые барбитураты короткого действия (тиопентал натрия) применяют для неингаляционного наркоза. В меньших дозах барбитураты оказывают снотворное действие и в еще меньших дозах — седативный эффект.

Барбитураты связываются с барбитуратными рецепторами, располагающимися на комплексе ГАМК$_A$-рецептор–хлорный канал. Активация этих рецепторов потенцирует тормозные эффекты ГАМК и усиливает поток ионов хлора через мембрану нейрона, приводя к ее частичной гиперполяризации и снижению проницаемости. Барбитураты, возможно, также взаимодействуют с мембраной нейрона, вызывают изменения ее проницаемости и для других ионов (натрия, калия, кальция), а также проявляют антагонизм в отношении глутамата и, возможно, других возбуждающих медиаторов.

Барбитураты вызывают общее угнетение функций ЦНС, уменьшают продолжительность быстрого (парадоксального) сна. Резкая отмена барбитуратов сопровождается удлинением фазы быстрого сна, при этом появляются ночные кошмары (феномен «отдачи»). Барбитураты обладают небольшой терапевтической широтой действия, поэтому при их применении высока опасность развития токсических эффектов (возможно угнетение дыхательного центра). Для барбитуратов характерно последействие, которое проявляется сонливостью в течение дня, вялостью, нарушением внимания, психических и двигательных реакций. Эти явления могут наблюдаться даже после однократного приема препарата. При длительном применении барбитураты кумулируют и явления последействия усиливаются. Хроническое применение барбитуратов может привести к нарушению высшей нервной деятельности. Барбитураты индуцируют микросомальные ферменты печени, что ускоряет как собственную биотрансформацию самих барбитуратов (аутоиндукция), так и метаболизм многих лекарственных веществ. Ускорение метаболизма барбитуратов ведет к развитию толерантности при их длительном применении (может возникнуть через 2 недели после начала приема). Длительное применение барбитуратов может также привести к развитию лекарственной зависимости (при применении достаточно высоких доз лекарственная зависимость может развиться в течение 1–3 месяцев). При использовании барбитуратов возникает как психическая, так и физическая лекарственная зависимость, при этом отмена препарата сопровождается такими тяжелыми нарушениями, как беспокойство, страх, рвота, судороги, нарушения зрения, ортостатическая гипотензия, в тяжелых случаях возможен смертельный исход.

Токсическое воздействие на стволовую часть и продолговатый мозг приводит к потере сознания и наступлению коматозного состояния, нарушению функции дыхания центрального генеза, параличу сосудодвига-

тельного центра, нарушению обмена веществ, увеличению теплоотдачи, понижению температуры тела, угнетению диуреза (а олигоурия способствует повышению уровня остаточного азота в крови), ваготонии, что проявляется усилением секреции в бронхах. Токсические дозы барбитуратов снижают сократительную способность миокарда и тонус гладкой мускулатуры сосудов, что, в свою очередь, способствует уменьшению ударного объема, центрального венозного давления, падению АД. Барбитураты в высоких концентрациях оказывают непосредственное воздействие на капиллярное ложе — повышается его проницаемость, что чревато появлением осложнений в виде отеков легких и мозга. В последующем данный патологический каскад вызывает быстрое появление трофических расстройств.

При лечении острых отравлений основные манипуляции направлены на выведение препарата из организма и поддержание адекватного дыхания и кровообращения. Для предупреждения всасывания вещества из ЖКТ делают промывание желудка, дают солевые слабительные, адсорбирующие средства. Для ускорения выведения всосавшегося препарата применяют форсированный диурез (вводят большие количества растворов электролитов внутривенно и осмотические диуретики или фуросемид), также назначают щелочные растворы (pH почечного фильтрата сдвигается в щелочную сторону, и это препятствует реабсорбции барбитуратов). При высоких концентрациях барбитуратов в крови применяют гемосорбцию, гемодиализ. При необходимости применяют симптоматическое лечение (для стимуляции дыхания назначают аналептики или искусственное дыхание, при гипотензии, развитии коллапса вводят кровезаменители, сосудосуживающие средства (норадреналин).

В связи с неблагоприятными эффектами барбитураты в настоящее время имеют ограниченное применение.

Фенобарбитал — длительно действующий барбитурат, оказывающий снотворное, седативное и противоэпилептическое действие. В основном фенобарбитал применяется при эпилепсии. В качестве снотворного средства фенобарбитал имеет ограниченное применение.

Фенобарбитал

В небольших количествах фенобарбитал входит в состав комбинированного препарата Валокордин и оказывает седативное действие. Кроме фенобарбитала Валокордин содержит этилбромизовалерианат, хмелевое и мятное масла, обладает спазмолитическим, сосудорасширяющим, седативным и слабым снотворным действием, назначается внутрь в виде капель при

неврозах, вегетососудистой дистонии, тахикардии, спазме коронарных и периферических артерий, ранних стадиях артериальной гипертензии, нарушениях засыпания. После приема внутрь полностью, но медленно всасывается в тонком кишечнике. $T_{1/2}$ из плазмы у взрослых — 53–118 ч (в среднем 79 ч), у детей — 60–180 ч (в среднем 110 ч). Распределяется по органам и тканям, проходит через ГЭБ. Экскреция почками зависит от pH мочи: при подщелачивании мочи увеличивается выведение в неизмененном виде и быстрее снижается концентрация в крови, при подкислении — наоборот. Фенобарбитал характеризуется выраженной кумуляцией. При нарушении функции почек действие заметно пролонгируется. Снотворный эффект развивается в течение 0,5–1 ч (реже — позднее), продолжается 6–8 ч (до 12 ч) и снижается через 2 недели приема.

Побочные эффекты: гипотония, аллергические реакции (кожная сыпь). Как и все барбитураты, вызывает нарушение структуры сна. При применении фенобарбитала может наблюдаться выраженное последействие: общее угнетение, ощущение разбитости, сонливость, двигательные расстройства. Фенобарбитал вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм лекарственных средств, в том числе ускоряется метаболизм самого фенобарбитала. При повторных применениях вызывает развитие толерантности и лекарственной зависимости.

Этаминал-натрий и *циклобарбитал* — барбитураты средней продолжительности действия, до появления бензодиазепинов широко использовались как снотворные средства. Этаминал-натрий действует 6–8 ч. Циклобарбитал входит в состав комбинированного лекарственного препарата Реладорм, вызывает сон меньшей продолжительности, около 4 ч. Последействие при применении этих препаратов в сравнении с фенобарбиталом выражено незначительно.

11.3.2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат относится к снотворным средствам наркотического типа действия. В настоящее время препарат не применяется. Использовался преимущественно в геронтологии. Иногда назначали для купирования психомоторного возбуждения. В организме он в значительной степени превращается в трихлорэтанол, обладающий гипноседативным действием. Препарат ускоряет наступление сна (через 10 мин), но существенно не влияет на его продолжительность и структуру. Так как хлоралгидрат обладает выраженным раздражающим действием, его вводили в клизмах в разбавленном виде с обволакивающими веществами для предотвращения раздражения слизистой оболочки кишечника. Препарат быстро всасывается. Вызывает сон продолжительностью до 8 ч. Образовавшийся трихлорэтанол конъюгирует с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой в форме урохлораловой кислоты, однако частично он превращается в трихлоруксусную кислоту, которая способна накапливаться в печени и миокарде, вызывая нарушение их структуры и функции.

11.4. Отдельные препараты других групп, обладающие снотворными свойствами

11.4.1. Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, проникающие в ЦНС, обладают снотворными свойствами. Из этой группы препаратов в качестве только снотворного средства используют *доксиламин* (Донормил, Реслип). Доксиламин сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна, имеет низкую токсичность. Длительность действия 6–8 ч. C_{max} в плазме в среднем достигается через 2 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ — около 10 ч. Побочные эффекты при применении: сонливость в дневное время, вялость, сухость во рту, парез аккомодации, запор, задержка мочеиспускания.

Дифенгидрамин (Димедрол), блокирующий H_1-рецепторы, оказывает выраженное снотворное действие.

Таблица 11.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Нитразепам (*Nitrazepamum*)	Нитразепам	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Принимают внутрь за 30 мин до сна. Максимальная разовая доза — 0,02 г. Курс лечения — не более 30–35 дней. Не следует принимать лицам, профессия которых требует повышенного внимания и быстрой реакции. Во время лечения недопустим прием алкоголя
Диазепам (*Diazepamum*)	Диазепам Реланиум Сибазон	Раствор для в/в и в/м введения 5 мг в 1 мл Таблетки 5 мг	Обычные дозы для взрослых при приеме внутрь: начальная — 5–10 мг, суточная — 5–20 мг, максимальная разовая — 20 мг, максимальная суточная — 60 мг. При в/в и в/м введении средняя разовая доза для взрослых — 10 мг, средняя суточная — 30 мг, максимальная разовая — 30 мг, максимальная суточная 70 мг. Длительность лечения при парентеральном введении не должна составлять более 3–5 дней (после чего, при необходимости, переходят на прием внутрь), общая продолжительность лечения должна быть как можно короче и не превышать 2–3 месяцев (включая период постепенного уменьшения дозы препарата). Увеличение продолжительности лечения свыше 2–3 месяцев возможно только после повторной тщательной оценки состояния больного.

Окончание табл. 11.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			Перед повторным курсом перерыв должен быть не менее 3 недель. В период лечения диазепамом недопустимо употребление алкогольных напитков. Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует быстрой психической и физической реакции, а также связана с повышенной концентрацией внимания. Не допускается смешивание в одном шприце диазепама с другими препаратами (возможно оседание препарата на стенках)
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (*Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepinum*)	Феназепам	Раствор для в/в и в/м введения 1 мг в 1 мл Таблетки по 500 мкг, 1 мг и 2,5 мг	Препарат следует принимать внутрь. Разовая доза обычно составляет 0,5–1 мг. Средняя суточная доза составляет 1,5–5 мг, ее разделяют на 2–3 приема: обычно по 0,5–1 мг утром и днем, на ночь — до 2,5 мг. Максимальная суточная доза составляет 10 мг. Во избежание развития лекарственной зависимости при курсовом лечении продолжительность применения составляет 2 недели. В отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 месяцев. При отмене препарата дозу уменьшают постепенно. Феназепам противопоказано примененять водителям транспорта и другим лицам, выполняющим работу, требующую быстрых и точных реакций
Фенобарбитал (*Phenobarbitalum*)	Фенобарбитал	Таблетки по 0,05 и 0,1 г Таблетки для детей по 0,005 г	В качестве снотворного принимают внутрь — по 0,1–0,2 г за 30–60 мин до сна. Длительность снотворного эффекта — 6–8 ч
Зопиклон (*Zopiclonum*)	Имован	Таблетки по 0,0075 г	Принимают внутрь перед сном по 1 таблетке в течение не более 4 недель. При неэффективности доза может быть увеличена до 2 таблеток. У больных с выраженными нарушениями функции печени рекомендуемая доза составляет 0,5 таблетки. На следующий день после приема препарата следует соблюдать повышенную осторожность при вождении автотранспорта и других видах деятельности, требующих повышенного внимания. Не рекомендуется длительное применение препарата, а также одновременный прием алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС

ГЛАВА 12

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эпилепсия — заболевание, характеризующееся стойкой предрасположенностью головного мозга к генерации патологических нервных импульсов и нейробиологическими, когнитивными и социальными последствиями этого состояния.

Основным проявлением такой аномальной активности нейронов, как правило, является *эпилептический приступ* или *припадок*. Классификация эпилептических припадков и их краткая характеристика приведены в табл. 12.1. В основе этой классификации лежит разделение всех эпилептических припадков на две большие группы: *парциальные* и *генерализованные*. Главным отличием парциальных припадков от генерализованных является наличие локального очага аномальной активности нейронов только в одном из полушарий, при генерализованных припадках в аномальную активность вовлекается вся кора больших полушарий, при этом парциальные припадки способны переходить в генерализованные, в таком случае принято говорить о *вторичной генерализации* эпилептического припадка. Если между эпилептическими припадками функции ЦНС не восстанавливаются, то говорят об *эпилептическом статусе*. В неврологической практике диагноз «эпилептический статус», как правило, ставится в том случае, если припадок по времени длится более 2 мин.

Таблица 12.1

Классификация эпилептических припадков и их основная характеристика

Тип припадка	Краткая описательная характеристика припадка
Парциальные припадки	
Простые парциальные припадки	Имеют самые разнообразные проявления, которые определяются той областью коры, в которой произошла «вспышка» спонтанной активности. Важная особенность — сохранение сознания. Средняя продолжительность составляет 30–60 с
Комплексные парциальные припадки	Характеризуются непроизвольной двигательной активностью больного в сочетании с нарушениями сознания. Средняя продолжительность составляет от 30 с до 2 мин.
Парциальные припадки с вторичной генерализацией	Парциальные припадки могут переходить в генерализованные при вовлечении всей коры в аномальную активность. Характерным проявлением вторично генерализованных припадков является чередование стадий стойкого сокращения и расслабления мышц в сочетании с утратой сознания. Средняя продолжительность составляет 1–2 мин

Окончание табл. 12.1

Тип припадка	Краткая описательная характеристика припадка
Генерализованные припадки	
Тонико-клонические припадки	Имеют картину, схожую с вторично генерализованными припадками, но без предварительного развития парциальных припадков
Миоклонические припадки	Краткосрочное сокращение мышц или мышечных групп различной локализации
Атонические припадки	Резкая потеря или снижение мышечного тонуса без предшествующих миоклонических или тонических проявлений, которая длится более 1–2 с. В процесс обычно вовлечены мышцы головы, туловища, челюсти или конечностей
Тонические припадки	Проявляются длительным сокращением мышц. Продолжительность может варьировать от нескольких секунд до минут
Абсансы	Внезапная утрата сознания с прекращением текущей деятельности и характеризующаяся «замиранием» взгляда, продолжительность, как правило, не менее 30 с

Для купирования или предупреждения эпилептических припадков используют *противосудорожные* (*противоэпилептические*) препараты (табл. 12.2). Противосудрожные препараты классифицируют по преимущественному механизму действия (рис. 12.1). Глобально все противосудорожные препараты условно можно разделить на две большие группы: 1) средства, усиливающие тормозные процессы в ЦНС (средства, усиливающие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию); 2) средства, уменьшающие возбуждающую иннервацию в ЦНС (средства, уменьшающие действие возбуждающих аминокислот).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, усиливающие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в ЦНС

— Бензодиазепины: диазепам (Реланиум, Седуксен), клоназепам

— Барбитураты: фенобарбитал

— Средства, уменьшающие разрушение ГАМК: вигабатрин, вальпроевая кислота (Депакин, Конвулекс)

— Средства, нарушающие обратный захват ГАМК: тиагабин (Габитрил)

Средства, уменьшающие действие возбуждающих аминокислот

— Блокаторы вольтаж-зависимых натриевых каналов: карбамазепин (Финлепсин), вальпроевая кислота (Депакин, Конвулекс), фенитоин (Дифенин), топирамат (Топамакс), ламотриджин, окскарбазепин (Трилептал), лакосамид (Вимпат), зонисамид (Зонегран)

— Блокаторы вольтаж-зависимых кальциевых каналов

- *Т-типа*: этосуксимид (Суксилеп)
- *N-типа*: прегабалин (Лирика), габапентин (Тебантин)

— Средства, уменьшающие релиз (выброс) глутамата: леветирацетам (Кеппра)

— Антагонисты AMPA-рецепторов: перампанел (Файкомпа)

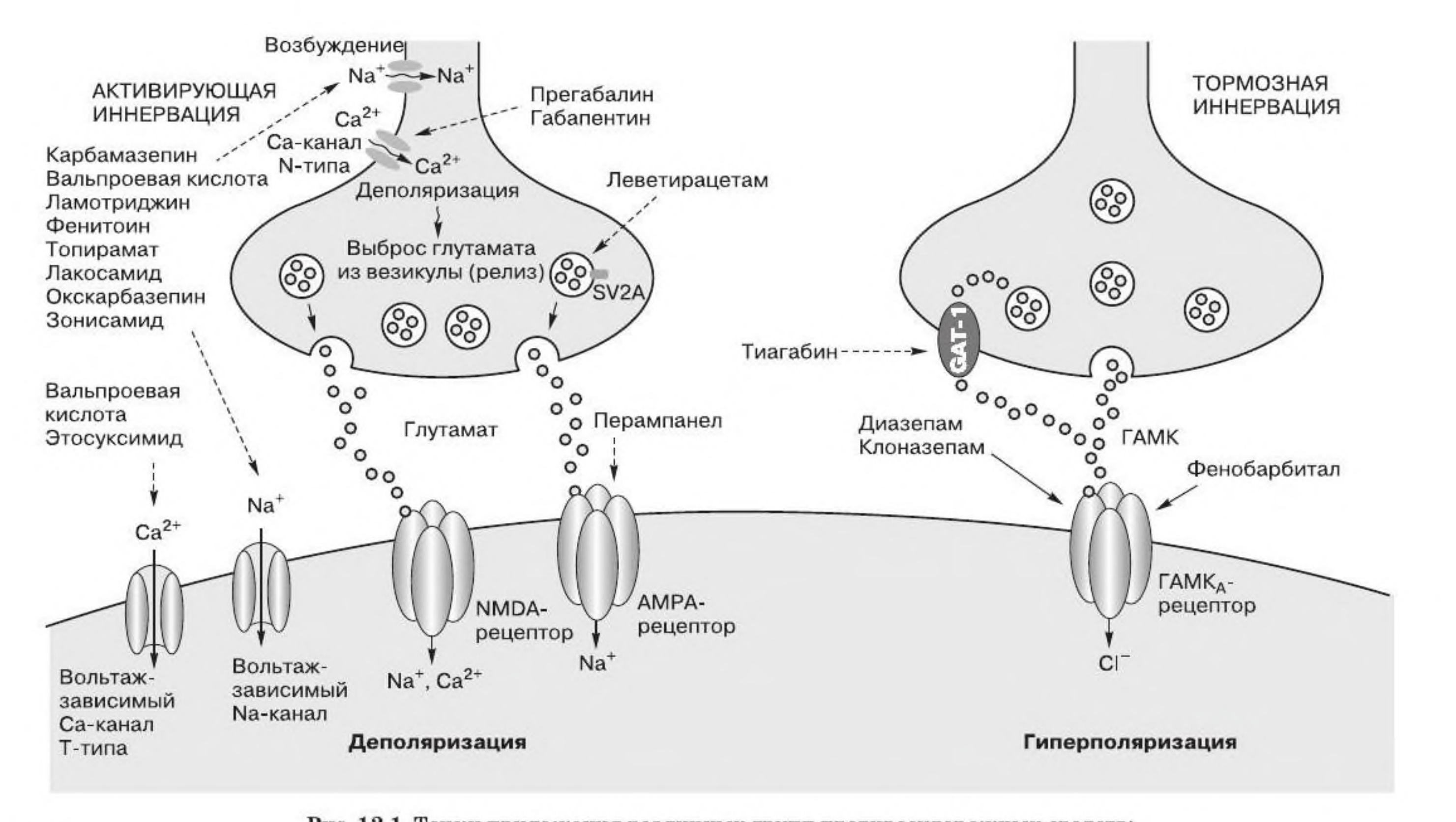


Рис. 12.1. Точки приложения различных групп противосудорожных средств:
ГАМК — γ-аминомасляная кислота; *ГАМК$_А$* — рецептор γ-аминомасляной кислоты А типа; *AMPA* — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; *GAT-1* — синаптический переносчик γ-аминомасляной кислоты 1 типа; *NMDA* — ионотропный глутаматный рецептор, связывающий N-метил-D-аспартат; *SV2A* — синаптический везикулярный гликопротеин 2А

12.1. Средства, усиливающие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в ЦНС

12.1.1. Бензодиазепины

Механизм действия соединений бензодиазепинового ряда включает в себя аллостерическую регуляцию $ГАМК_А$-рецепторов: препараты связываются с чувствительным участком на поверхности рецепторного комплекса по типу агониста, изменяя конформацию всего $ГАМК_А$-рецептора, что приводит к повышению его сродства к ГАМК и усилению тока ионов хлора через мембраны нейронов. Такое взаимодействие в конечном счете приводит к усилению гиперполяризации нейронов, то есть к усилению тормозных процессов в ЦНС. Бензодиазепины обладают следующими фармакологическими эффектами: 1) анксиолитическим; 2) снотворным; 3) седативным; 4) миорелаксирующим; 5) противосудорожным и 6) амнестическим (препараты способны вызывать антероградную амнезию у некоторых больных).

Несмотря на общность родоначальной структуры, внутри группы все бензодиазепины различаются по спектру применения. Во-первых, такая вариабельность объясняется наличием разнообразных радикалов, которые способны усиливать одни эффекты и/или ослаблять другие. Во-вторых, помимо основной мишени некоторые бензодиазепины имеют целый ряд дополнительных (взаимодействие с митохондриальными рецепторами, которые ранее было принято называть периферическими бензодиазепиновыми рецепторами; взаимодействие с системой эндогенных нейростероидов, которые также способны модулировать $ГАМК_А$-рецептор, и т. д.), и это находит отражение в ряде экспериментальных работ. Но вклад этих мишеней в конечные фармакологические эффекты бензодиазепинов до конца не изучен.

Диазепам (Реланиум, Седуксен) — классический бензодиазепиновый препарат, который широко применяется в эпилептологической практике для купирования генерализованных припадков, а также одобрен для фармакотерапии эпилептического статуса.

Клоназепам является эффективным средством терапии абсансов и миоклонических припадков у детей. Тем не менее, к противосудорожному эффекту клоназепама относительно быстро развивается привыкание — через 1–6 месяцев применения препарат может стать неэффективным независимо от вводимой дозы.

Побочные эффекты терапии бензодиазепинами включают в себя: 1) вялость и сонливость при длительной терапии (к этому побочному эффекту постепенно развивается толерантность); 2) нарушения координации, которые могут быть минимизированы путем снижения дозы или уменьшением скорости ее наращивания; 3) повышение агрессии, гиперактивность и снижение концентрации внимания у детей; 4) угнетение сердечной и дыхательной деятельности, которое может произойти после внутривенного введения либо на фоне имеющихся патологий сердечно-сосудистой или дыхательной систем, либо при комбинированном введении бензодиазепинов с другими противосудорожными препаратами.

12.1.2. Барбитураты

Механизм действия барбитуратов напоминает таковой у бензодиазепинов: барбитураты связываются с барбитуратным сайтом ГАМК$_А$-рецептора и усиливают ГАМК-опосредованный ток ионов хлора через мембраны нейронов, ускоряя наступление процесса гиперполяризации в ЦНС.

Фенобарбитал — эффективный противосудорожный агент, применяемый в терапии тонико-клонических и парциальных припадков. Наиболее частым побочным эффектом фенобарбитала является седация, степень которой уменьшается на фоне хронического применения препарата. Также фенобарбитал может вызывать нарушения координации и ниастагм при значительном повышении дозы. Гиперактивность, повышение раздражительности и агрессия могут наблюдаться при применении фенобарбитала у детей, в противоположность этому, у пожилых пациентов может отмечаться ажитация и спутанность сознания.

12.1.3. Средства, уменьшающие разрушение ГАМК

Вигабатрин является структурным аналогом ГАМК и необратимо ингибирует один из основных ферментов ее метаболизма ГАМК-трансаминазу, повышая концентрацию ГАМК в головном мозге. Препарат применяется в комбинированной терапии комплексных парциальных припадков у взрослых при наличии толерантности к другим противосудорожным препаратам. Кроме того, препарат эффективен для лечения эпилептических (*устарев.* инфантильных) спазмов — состояния, которое характеризуется внезапным сгибанием, разгибанием или сочетанием сгибательно-разгибательных движений в мышцах туловища и конечностей продолжительностью около 1 секунды.

К наиболее распространенным побочным эффектам относятся сонливость, головокружение и увеличение веса. Значительно реже могут наблюдаться возбуждение, спутанность сознания и психозы. Кроме того, в некоторых случаях могут развиваться необратимые дефекты поля зрения, и это ограничивает применение препарата, делая его средством второй линии.

Вальпроевая кислота ингибирует как ГАМК-трансаминазу, так и дегидрогеназу янтарного полуальдегида. Более подробно свойства препарата будут рассмотрены в пункте, посвященном блокаторам вольтаж-зависимых натриевых каналов (рис. 12.2).

12.1.4. Средства, нарушающие обратный захват ГАМК

Тиагабин (Габитрил) является производным нипекотиевой кислоты и ингибирует синаптический переносчик ГАМК (GAT-1), уменьшая захват ГАМК синаптическими терминалями и глиальными клетками. Применяется тиагабин в качестве средства дополнительной терапии парциальных припадков (в том числе с вторичной генерализацией) у взрослых. К основным побочным эффектам препарата можно отнести сонливость, головокружение и тремор.

Рис. 12.2. Точки приложения средств, уменьшающих разрушение ГАМК

12.2. Средства, уменьшающие действие возбуждающих аминокислот

12.2.1. Блокаторы вольтаж-зависимых натриевых каналов

Преимущественным механизмом действия препаратов этой группы считается их способность блокировать вольтаж-зависимые натриевые каналы в результате чего: 1) нарушается релиз глутамата; 2) нарушается процесс деполяризации нейронов эпилептогенного очага. Многие препараты этой группы помимо натриевых каналов имеют, как правило, несколько дополнительных молекулярных мишеней, которые могут определять спектр применения и отвечать за наличие отдельных побочных эффектов.

Карбамазепин (Финлепсин) — блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, замедляя процесс их восстановления из инактивированного состояния. Кроме того, карбамазепин обладает антидиуретическим эффектом, что иногда ассоциировано с повышением концентрации антидиуретического гормона в плазме, но точный механизм этого эффекта до конца не изучен.

Карбамазепин применятся у пациентов с генерализованными тонико-клоническими припадками, а также с простыми и комплексными парциальными припадками. Помимо противосудорожной терапии, карбамазепин является средством первой линии в терапии невралгии тройничного нерва, а также применяется при биполярном аффективном расстройстве.

На фоне терапии карбамазепином могут развиться следующие побочные эффекты: нейротоксичность (головокружение, атаксия, диплопия, затуманенность зрения), тошнота, рвота, гематотоксичность (агранулоцитоз, апластическая анемия), возможно повышение печеночных трансаминаз и задержка воды, натрия в качестве поздних эффектов. Карбамазепин также является мощным индуктором ферментов цитохромной системы. При длительном приеме к нейротоксическим эффектам препарата развивается толерантность. Предупредить нейротоксичность карбамазепина можно путем титрования дозы. Кроме того, как и все блокаторы вольтаж-

зависимых натриевых каналов, карбамазепин оказывает тератогенное действие, которое проявляется нарушением формирования нервной трубки у эмбриона.

Окскарбазепин (Трилептал) представляет собой кето-аналог карбамазепина. Механизм действия аналогичен карбамазепину, но в отличие от него окскарбазепин в меньшей степени индуцирует ферменты цитохромной системы печени. Применяется как в комбинации с другими противосудорожными препаратами, так и в монотерапии парциальных припадков.

Вальпроевая кислота (Депакин, Конвулекс) имеет комплексный механизм противосудорожного действия, который включает в себя: 1) блокаду вольтаж-зависимых натриевых каналов; 2) блокаду вольтаж-зависимых кальциевых каналов Т-типа; 3) ингибирует основные ферменты деградации ГАМК — ГАМК-трансаминазу и дегидрогеназу янтарного полуальдегида.

Вальпроевая кислота обладает широкими спектром противосудорожной активности и применяется при всех типах эпилептических припадков, включая терапию эпилептического статуса и абсансов. Активность в отношении последних обусловлена способностью препарата подавлять функциональную активность вольтаж-зависимых кальциевых каналов Т-типа в таламусе, поскольку именно с патологической импульсацией нейронов таламуса связывают развитие абсансов.

Основными побочными эффектами являются преходящие желудочно-кишечные расстройства, которые проявляются тошнотой, рвотой, анорексией; реже возникают явления нейротоксичности — тремор и атаксия, которые в значительной степени зависят от дозы и, как правило, устраняются путем ее снижения. У некоторого числа пациентов на фоне длительной терапии отмечаются появление сыпи, алопеция, повышение печеночных трансаминаз, повышение аппетита и увеличение массы тела. Редким осложнением является развитие молниеносного гепатита. Вальпроевая кислота обладает выраженным тератогенным действием (см. карбамазепин).

Фенитоин (Дифенин) блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы и помимо противосудорожной активности обладает свойствами антиаритмика I В класса. Применяется в терапии тонико-клонических и парциальных судорог, а также в качестве антиаритмического средства при желудочковых тахиаритмиях. Фенитоин вызывает гиперплазию десен, повышение уровня глюкозы в крови и увеличение ее выведения с мочой, нарушает обмен витамина D и может привести к развитию остеомаляции. При быстром внутривенном введении существует риск развития аритмий (проаритмогенное действие).

Топирамат (Топамакс) блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, повышает чувствительность ГАМК$_A$-рецепторов и снижает активацию АМРА-рецепторов, является ингибитором карбоангидразы. Применяется при парциальных и первично генерализованных судорогах, а также в терапии синдрома Леннокса–Гасто. В качестве побочных эффектов отмечается сонливость, усталость, снижение веса. Топирамат может ускорять осаждение почечных камней, провоцировать развитие когнитивных нарушений и вызывать извращение вкуса.

Ламотриджин по механизму действия напоминает карбамазепин и фенитоин. Применяется в моно- и комбинированной терапии парциальных и вторично генерализованных припадков, а также при синдроме Леннокса–Гасто. Побочные эффекты: нейротоксические реакции (головокружение, атаксия, диплопия и др.), тошнота, рвота, сыпь. Описано несколько случаев развития синдрома Стивенсона–Джонсона и ДВС-синдрома на фоне терапии ламотриджином.

Лакосамид (Вимпат) по преимущественному механизму противосудорожного действия относится к блокаторам вольтаж-зависимых натриевых каналов, но также способен к связыванию с белком-медиатором коллапсина-2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP-2) — фосфопротеином, который участвует в процессе роста и дифференцировки нейронов. Кроме того, CRMP-2 могут снижать функциональную активность глутаматных NMDA-рецепторов, которые, в свою очередь, вовлечены в патогенез эпилептических расстройств. Применяется при парциальных припадках, устойчивых к другим противосудорожным средствам. Наиболее частыми побочными эффектами являются различные нейротоксические реакции: головокружение, усталость, диплопия, атаксия, сонливость.

Зонисамид (Зонегран) блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, ингибирует карбоангидразу. Применяется в комбинированной терапии резистентных парциальных припадков. К наиболее частым побочным эффектам относятся: головокружение, слабость, анорексия, атаксия, сонливость. Препарат может способствовать образованию почечных камней.

12.2.2. Блокаторы вольтаж-зависимых кальциевых каналов

Этосуксимид (Суксилеп) блокирует вольтаж-зависимые кальциевые каналы Т-типа в таламусе, которые, по-видимому, играют важную роль в патогенезе абсансов. Этосуксимид применяется только в терапии абсансов. Наиболее частыми побочными эффектами являются дозозависимые желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия) и побочные действия препарата на ЦНС (сонливость, вялость, икота, головокружение, головная боль). К явлениям идиосинкразии на фоне приема этосуксимида относят кожные проявления (крапивница, сыпь, синдром Стивенсона–Джонсона) и гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия).

Прегабалин (Лирика) и *габапентин* (Тебантин) относятся к блокаторам вольтаж-зависимых кальциевых каналов N-типа. Механизм действия обусловлен способностью препаратов связываться с $\alpha2\delta$-1-субъединицей кальциевых каналов N-типа и нарушать процесс релиза глутамата. Прегабалин и габапентин применяются в терапии парциальных и вторично генерализованных судорог, а также в качестве адъювантных анальгетиков при нейропатических болях. К основным побочным эффектам можно отнести явления нейротоксичности: сонливость, головокружение, атаксию, усталость.

12.2.3. Средства, уменьшающие релиз глутамата

Леветирацетам (Кеппра) обладает способностью связываться с везикулярным гликопротеином SV2A, который в норме модулирует процессы высвобождения медиаторов из везикулы в синаптическую щель. Экспериментально было установлено, что противосудорожная активность леветирацетама сопровождается связыванием с SV2A-гликопротеином. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о возможном механизме действия препарата — нарушении релиза (выброса из везикулы) глутамата за счет нарушения функции везикулярного SV2A-гликопротеина, но точный механизм действия леветирацетама остается неизвестным, поскольку до конца не ясна функция самого SV2A-гликопротеина.

Леветирацетам эффективен в комбинированной терапии парциальных и генерализованных тонико-клонических судорог, а также в случае резистентных миоклонических припадков.

Препарат обычно хорошо переносится, наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, астения, головокружение.

12.2.4. Антагонисты АМРА-рецепторов

Перампанел (Файкомпа) является высокоселективным неконкурентным антагонистом глутаматных АМРА-рецепторов, препятствуя процессу их активации глутаматом — основным возбуждающим медиатором ЦНС. Перампанел обладает длительным периодом полувыведения — 52–129 ч, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Применяется в комбинированной терапии парциальных судорог без вторичной генерализации. Основные побочные эффекты: головокружение, сонливость, усталость, головная боль.

Таблица 12.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Диазепам (*Diazepamum*)	Реланиум	Ампулы по 2 мл 5 мг/мл для в/в и в/м введения	Резкое прекращение приема препарата может ускорять развитие припадков или эпилептического статуса. Длительное применение препаратов приводит к ослаблению их действия. В период лечения нельзя управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механические устройства
	Седуксен	Таблетки по 5 мг	
		Ампулы по 2 мл по 10 мг/2 мл для в/в и в/м введения	
Клоназепам (*Clonazepamum*)	Клоназепам	Таблетки по 0,5 мг и 2 мг	
Фенобарбитал (*Phenobarbitalum*)	Фенобарбитал	Таблетки по 50 и 100 мг	Препарат может вызывать привыкание, лекарственную зависимость и синдром отмены

Продолжение табл. 12.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Карбамазепин (*Carbamazepinum*)	Финлепсин	Таблетки 200 мг	Перед началом и в процессе терапии рекомендуются регулярные анализы крови (клеточные элементы) и мочи, контроль показателей функции печени
	Финлепсин ретард	Таблетки пролонгированного действия 200 мг	
Вальпроевая кислота (*Acidum valproicum*)	Депакин	Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 400 мг во флаконах Сироп 57,64 мг/мл — 150 мл во флаконах	Алкоголь и другие гепатотоксичные средства увеличивают вероятность поражения печени. При длительном приеме возможно временное выпадение волос
	Конвулекс	Капли для приема внутрь 300 мг/мл — 100 мл во флаконах Капсулы мягкие 150 мг Капсулы, растворимые в кишечнике, 150 мг Ампулы по 5 мл 100 мг/мл р-ра для в/в введения Сироп для детей 50 мг/мл — 100 мл во флаконах Таблетки по 300 мг пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	
Окскарбазепин (*Oxcarbazepinum*)	Трилептал	Суспензия для приема внутрь 60 мг/мл — 250 мл во флаконах Таблетки 150 мг, покрытые пленочной оболочкой	Аллергические реакции могут развиваться у пациентов без гиперчувствительности к карбамазепину в анамнезе. В случае развития аллергических реакций препарат должен быть немедленно отменен
Фенитоин (*Phenytoinum*)	Дифенин	Таблетки 100 мг	В период лечения фенитоином необходимо контролировать содержание кальция и фосфора в сыворотке крови. Больным с нарушением функции печени и людям пожилого возраста необходима коррекция режима дозирования. При острой алкогольной интоксикации концентрация фенитоина повышается, при хронической — снижается

Продолжение табл. 12.2

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Топирамат (*Topiramatum*)	Топамакс	Капсулы 15 мг; Таблетки 25 мг, покрытые оболочкой	Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. Не рекомендуется принимать одновременно с алкоголем или препаратами, угнетающими ЦНС
Ламотриджин (*Lamotriginum*)	Сейзар	Таблетки 25, 50, 100, 200 мг	Резкое прекращение лечения ламотриджином при эпилепсии провоцирует эпилептические приступы, вплоть до эпилептического статуса
Лакосамид (*Lacosamidum*)	Вимпат	Раствор для инфузий 10 мг/мл — 20 мл во флаконах Сироп 15 мг/мл — 200 мл во флаконах Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150, 200 мг	Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой
Зонисамид (*Zonisamidum*)	Зонегран	Капсулы 25, 50, 100 мг	
Этосуксимид (*Aethosuximidum*)	Суксилеп	Капсулы 250 мг	Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. В период лечения необходимо полностью исключить употребление алкоголя
Прегабалин (*Pregabalinum*)	Лирика	Капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг	Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач
Габапентин (*Gabapentinum*)	Тебантин	Капсулы 100, 300, 400 мг	

Окончание табл. 12.2

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Леветирацетам (*Levetiracetamum*)	Кеппра	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/мл — 5 мл во флаконах Раствор для приема внутрь 100 мг/мл — 150 и 300 мл во флаконах Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500, 1000 мг	Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения, при нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы. Концентрат для приготовления раствора для инфузий содержит 0,83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия
Перампанел (*Perampanelum*)	Файкомпа	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2, 4, 6, 8, 10, 12 мг	Эффект, оказываемый перампанелом на внимательность и быстроту реакций, таких как управление автомобилем, усиливается приемом алкоголя

ГЛАВА 13

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсонические средства — это средства, которые применяют для лечения болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма, включая лекарственный паркинсонизм (табл. 13.1).

Паркинсонизм — прогрессирующее нарушение мышечных движений, характеризующееся тремором, ригидностью мышц, брадикинезией (замедлением произвольных движений), расстройствами постуральных рефлексов, приводящее к нарушениям походки и падениям и характерной ненормальной позе («поза просителя»). Принято различать собственно болезнь Паркинсона (первичный или идиопатический паркинсонизм) и вторичный паркинсонизм, который имеет симптоматику, сходную с болезнью Паркинсона, и является результатом сосудистых, посттравматических, постэнцефалических, химических, ятрогенных и других патогенетических факторов, в том числе неустановленной природы. Понятие «паркинсонизм» применяется к любому синдрому, при котором наблюдаются характерные для болезни Паркинсона неврологические нарушения. Факторами, способствующими развитию паркинсонизма, являются различные интоксикации (соединениями марганца, оксидом углерода, метанолом, наркотиками, содержащими 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), пестицидами и т. д.), «лекарственный паркинсонизм» от употребления типичных нейролептиков, инфекции (вирусный энцефалит, сифилис, СПИД), травмы головы, опухоли мозга и др.

Болезнь Паркинсона является нейродегенеративным заболеванием, связанным с поражением дофаминергических нейронов, главным образом в черной субстанции (*s. nigra*), а также в голубом пятне и некоторых других частях экстрапирамидной системы. Нейроны черной субстанции посылают волокна ко всем нейронам полосатого тела (*striatum*). В «прямом пути», идущем от стриатума непосредственно к выходным структурам базальных ганглиев и далее через таламус к коре, содержатся в основном окончания возбуждающих D_1-рецепторов, стимуляция которых облегчает адекватные в данный момент движения, инициированные в премоторной коре. Стимуляция тормозящих «непрямой» путь, идущий от стриатума к выходным структурам базальных ганглиев через латеральный сегмент бледного шара и субталамическое ядро, D_2-рецепторов приводит к коррекции неадекватных движений и в итоге к повышению двигательной активности (рис. 13.1).

У здорового человека возбуждающие и тормозные влияния дофамина сбалансированы, в то время как у страдающего болезнью Паркинсона дефицит дофамина, появляющийся вследствие дегенерации дофа-

минергических нейронов в черной субстанции, приводит к усилению тормозных влияний сетчатой части черной субстанции и медиального бледного шара на таламус, что проявляется снижением возбуждающих влияний на моторную зону коры и развитию симптомов заболевания. По-видимому, важную роль в развитии заболевания играют холинергические вставочные нейроны полосатого тела, регулирующие передачу импульсов на прямые и непрямые пути. Вставочные холинергические нейроны в стриатуме, очевидно, способны регулировать прохождение дофаминергических импульсов от стриатума в бледный шар, чем можно объяснить положительное действие при паркинсонизме центральных холиноблокаторов.

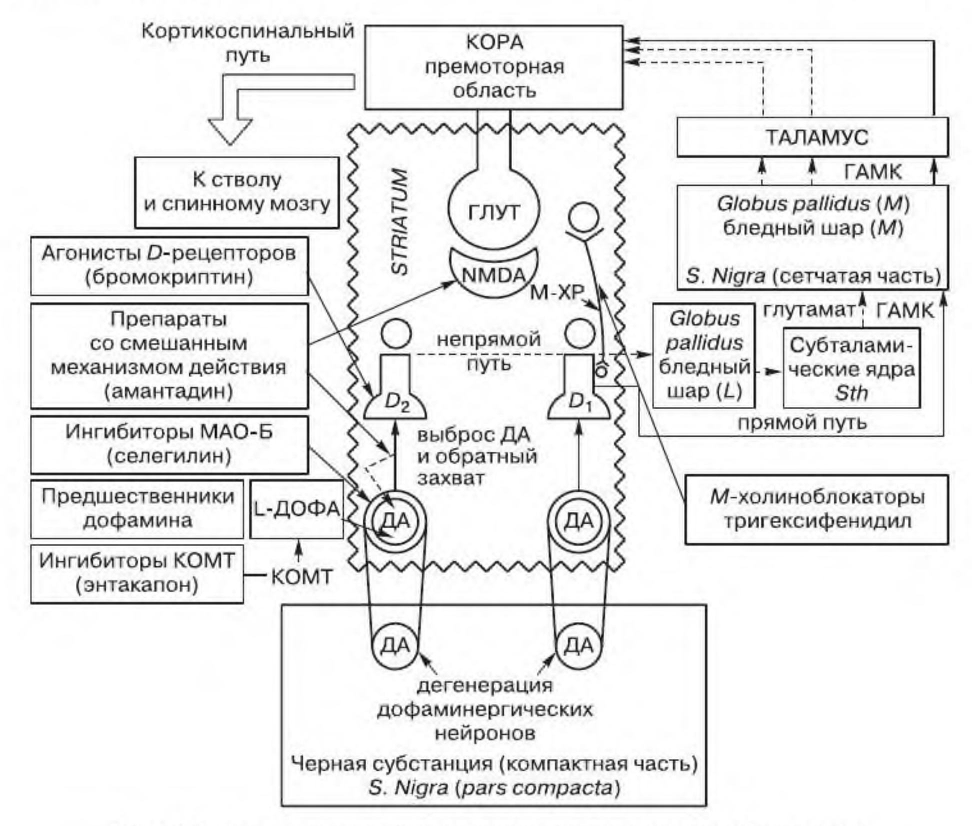


Рис. 13.1. Схема патологических изменений при болезни Паркинсона и основные группы препаратов для их фармакологической коррекции

В последнее время обсуждается роль глутаматных рецепторов (ГЛУТ) в развитии болезни Паркинсона и найдены лекарственные средства для лечения этого заболевания путем блокады NMDA-рецепторов.

Основные фармакологические подходы лечения болезни Паркинсона направлены на повышение центральных дофаминергических и снижение холинергических влияний в стриапаллидарной системе.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Противопаркинсонические средства, усиливающие дофаминергические влияния

— Предшедственники дофамина и их комбинации с ингибиторами дофаминдекарбоксилазы: леводопа, Синемет и др.

— Ингибиторы МАО-Б: селегилин

— Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ):

- ингибиторы КОМТ, не проникающие через гематоэнцефалический барьер: энтакапон
- ингибиторы КОМТ, проникающие через гематоэнцефалический барьер: толкапон

— Агонисты дофаминовых рецепторов: бромокриптин

Центральные М-холиноблокаторы: тригексифенидил

Препараты со смешанным механизмом действия на дофаминергические и холинергические структуры базальных ганглиев головного мозга: амантадин

Представленная классификация позволяет подобрать наиболее оптимальный препарат для конкретного пациента с учетом тяжести его заболевания, особенностей клинических проявлений болезни, возраста, состояния здоровья, лекарственной формы лекарственного средства и других факторов, влияющих на эффективность и безопасность медикаментозной терапии.

13.1. Противопаркинсонические средства, усиливающие дофаминергические влияния

Дофамин не применяется в качестве средства терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма, поскольку при системном введении он не проникает через ГЭБ.

13.1.1. Предшественники дофамина и их комбинации с ингибиторами дофаминдекарбоксилазы

Для лечения паркинсонизма применяют *леводопу* — левовращающий изомер диоксифенилаланина (L-ДОФА), который, проникая через ГЭБ, декарбоксилируется ферментом ДОФА-декарбоксилазой с образованием в мозге дофамина. Леводопа является эффективным средством лечения болезни Паркинсона и паркинсонизма. Действие препарата развивается медленно (через 1 неделю) и достигает максимума через 1 месяц. Лечение леводопой проходит в течение длительного времени. Препарат эффективен в первые несколько лет от начала приема. В дальнейшем отмечается прогрессирующее при этом заболевании отмирание дофаминовых нейронов черной субстанции, что снижает эффективность лекарственной терапии.

К наиболее частым побочным эффектам L-ДОФА относятся: возбуждение, раздражительность, бессонница, головокружение, ортостатическая гипотензия или наоборот гипертензия, судороги.

Также возможно возникновение тошноты и рвоты вследствие стимуляции дофамином D_2-рецепторов пусковой зоны рвотного центра. Прием леводопы может сопровождаться феноменом «включение / выключение». Он характеризуется тем, что эффект от очередной дозы леводопы спустя определенное время после систематического приема препарата наступает очень быстро — в течение 5–15 мин («включение»), продолжается 1–1,5 ч и так же быстро исчезает («выключение»). В клинической практике этот феномен характеризуется переходами между прямо противоположными состояниями, которые могут резко разнополюсно меняться от повышения активности вплоть до полной обездвиженности. В угнетенном состоянии пациент фактически беспомощен.

В периферических тканях (печени, сердце, ЖКТ и др.) 97–99% леводопы подвергается декарбоксилированию. Это сопровождается снижением эффективности терапии и появлением тошноты, рвоты, аритмий и других побочных эффектов. Для того чтобы предотвратить декарбоксилирование леводопы в периферических тканях и ЖКТ и за счет этого повысить ее содержание в ЦНС (а значит, и ее терапевтический эффект), используют ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают через ГЭБ, — *карбидопу* и *бенсеразид*. Комбинированная терапия позволяет значительно снизить дозу леводопы и количество побочных эффектов от образуемого на периферии дофамина.

В настоящее время фармацевтическая индустрия выпускает готовые комбинированные препараты, содержащие *ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы*: Наком, Синдопа, Синемет, Тидомет (включают леводопу и карбидопу) и Мадопар (включает леводопу и бенсеразид). Комбинированные препараты применяют в тяжелых случаях болезни Паркинсона.

13.1.2. Ингибиторы МАО-Б

Для лечения болезни Паркинсона и паркинсонизма применяют препараты из группы селективных ингибиторов моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б). Механизм действия препаратов этой группы заключается в селективной блокаде МАО-Б, разрушающей дофамин, за счет чего он накапливается в значительных количествах в дофаминергических структурах. Представителем группы ингибиторов МАО-Б является *селегилин* (селективный ингибитор МАО-Б). Препарат используется в качестве монотерапии и в комбинации с другими противопаркинсоническими средствами. При приеме с пищей биодоступность препарата возрастает.

13.1.3. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы

Другим способом повысить эффективность леводопы является одновременный прием с леводопой *ингибиторов КОМТ*, например *энтакапона*. Препарат практически не обладает способностью проникать через ГЭБ и уменьшает метаболизм леводопы в периферических тканях, в результате этого повышается количество леводопы, которая поступает в ЦНС, что позволяет снизить ее дозу. При появлении синдрома «включения/выклю-

чения», наряду с другими мерами, такими как увеличение разовой дозы леводопы, добавление в схему лечения агониста дофаминовых рецепторов, прием препаратов за 45–60 мин до еды, диета с пониженным содержанием белка, прием препарата в виде раствора и пр., рекомендуют назначение ингибиторов КОМТ. Комбинация энтакапона с леводопой увеличивает время «включения» на 16% и уменьшает время «выключения» на 24%.

13.1.4. Агонисты дофаминовых рецепторов

Группа препаратов прямых агонистов дофаминовых рецепторов, в отличие от леводопы, обладает способностью напрямую возбуждать дофаминовые структуры в неостриатуме. Принято делить эту группу препаратов на препараты *эрголинового* (бромокриптин, перголид) и *неэрголинового* ряда (ропинирол, прамипексол). Различие между этими двумя подгруппами главным образом заключается в том, что у средств эрголиновой природы, являющихся производными спорыньи, имеются характерные побочные эффекты, свойственные этому алкалоиду.

К *эрготаминовым агонистам дофаминовых рецепторов* относится *бромокриптин*. Этот представитель препаратов эрголиновой структуры способен стимулировать в основном центральные и периферические D_2-рецепторы, в то время как на D_1-рецепторы влияет слабо. Механизм действия бромокриптина, повышающий двигательную активность, реализуется путем торможения «непрямого» пути, идущего от полосатого тела к выходным структурам базальных ганглиев через латеральный сегмент бледного шара и субталамическое ядро, за счет стимуляции D_2-рецепторов. Бромокриптин в виде монотерапии применяется на ранней стадии болезни Паркинсона в дозе 30 мг/сут. При развитии эффекта привыкания дозу увеличивают до 40 мг/сут, однако увеличение дозы способствует увеличению риска возникновения побочных эффектов. При неэффективности монотерапии препаратом или его комбинаций с центральными холинолитиками, селегилином, амантадином, бромокриптин рационально комбинировать с малыми дозами леводопы.

Другой препарат из этой подгруппы *перголид* неселективно стимулирует постсинаптические дофаминовые рецепторы (D_1 и D_2) нигростриарной системы мозга. При сочетании с леводопой устраняет дискинезии, вызванные последней. Важной особенностью перголида является его положительное действие также на спонтанную дистонию. Более выгодная по сравнению с бромокриптином продолжительность действия перголида, которая в 3 раза превышает продолжительность действия бромокриптина и достигает 15–42 ч, способствует развитию более естественной физиологической реакции на препарат.

Для получения удовлетворительных результатов после длительной терапии препаратами эрголинового ряда и в случае возникновения синдрома «включения/выключения» бромокриптин и перголид применяют в сочетании с леводопой.

Оба препарата относятся к производным алкалоидов спорыньи и возбуждают, кроме дофаминовых, адрено-, серотонин-, мускаринергические струк-

туры, поэтому им свойственны побочные эффекты, типичные для средств эрголинового ряда: желудочно-кишечные расстройства, головокружение, ортостатическая гипотензия, ринит, астения, галлюцинации, нарушения сна, вазоспазм, эритромелалгия, забрюшинный и легочный фиброзы.

Неэрготаминовыми агонистами дофаминовых рецепторов являются *прамипексол* и *ропинирол*, которые высокоселективно стимулируют дофаминовые рецепторы D_2- и в большей степени D_3- подтипа в полосатом теле.

Эффективность прамипексола и ропинирола значительно выше, чем у бромокриптина, и поэтому их назначают в виде монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона с целью отдаления применения леводопы. У пациентов, ранее длительно применявших леводопу, комбинирование с прямыми неэрготаминовыми агонистами дофаминовых рецепторов позволяет повысить эффективность использования леводопы, включая контроль феномена «включение/выключение», и снизить дозу последней. При сочетании этих групп препаратов следует учитывать, что продолжительность действия агонистов дофаминовых рецепторов превышает продолжительность действия леводопы.

В начале курса терапии агонистами дофаминовых рецепторов возникают ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота (вследствие стимуляции D_2-рецепторов пусковой зоны рвотного центра), которые можно предотвратить назначением периферического блокатора дофаминовых рецепторов *домперидона*. При длительном применении прамипексола и ропинирола возможны галлюцинации, психозы, развитие дискинезии, а также повышение сонливости и внезапное засыпание.

13.2. Центральные М-холиноблокаторы

К этой группе препаратов относятся тригексифенидил, бипериденa гидрохлорид и др. *Тригексифенидил* является центральным М-холиноблокатором. Препарат обладает высокой липотропностью, в связи с чем легко преодолевает гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Тригексифенидил уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и гипокинезию. Наряду с центральным действием он способен оказывать также и периферическое холиноблокирующее действие. Периферическое действие препарата проявляется уменьшением саливации; менее выражено снижает потоотделение и секрецию сальных желез. При пероральном введении тригексифенидил быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. Период полувыведения составляет 5–10 ч.

Показаниями для применения препарата являются паркинсонизм различной этиологии, двигательные нарушения, связанные с экстрапирамидными расстройствами.

Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме, аденоме простаты с наличием остаточной мочи, отеке легких, в первом триместре беременности. Он выделяется с грудным молоком, поэтому его применение во время кормления грудью может представлять опасность для ребенка.

Тригексифенидил является учетным препаратом. Отпускается по специальному рецепту. Максимальная разовая доза составляет 10 мг, суточная — 16 мг.

13.3. Препараты со смешанным механизмом действия на дофаминергические и холинергические структуры базальных ганглиев головного мозга

К группе препаратов со смешанным механизмом действия относится *амантадин*. Механизм действия препарата, с одной стороны, проявляется усилением дофаминергических влияний за счет увеличения высвобождения дофамина из нейронального депо в синаптическую щель и блокады обратного захвата дофамина. С другой стороны, препарат уменьшает холинергические влияния в полосатом теле, что достигается путем блокады глутаматных NMDA-рецепторов (рис. 13.1). Препарат также уменьшает поступление ионизированного кальция в нейроны, что замедляет деструктивные изменения в черной субстанции. Амантадин оказывает относительно слабый противопаркинсонический эффект, поэтому он применяется на ранних стадиях паркинсонизма в виде монотерапии или в комбинации с центральными холиноблокаторами. Он в большей степени влияет на симптомы скованности (ригидность и брадикинезию). Препарат также может применяться в сочетании с леводопой. К нему быстро развивается привыкание. Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности резкого обострения заболевания. Препарат неэффективен для лечения «лекарственного паркинсонизма» (см. гл. 15 п. 15.2 «Антипсихотические средства»).

Глудантан — глюкуронид амантадина. Механизм действия такой же, как у амантадина. Введение в молекулу амантадина глюкуронидного радикала несколько уменьшает его токсичность по сравнению с амантадином и улучшает прохождение через ГЭБ.

Таблица 13.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Леводопа (*Levodopum*)	Допафлекс Калдопа Этилеводопа Мелеводопа	Таблетки по 0,1, 0,125, 0,15, 0,2 и 0,25 г Максимальная суточная доза 8 г	Применяется внутрь согласно предписаниям врача. Отмену препарата проводят постепенно. Принимают во время еды, запивая небольшим количеством жидкости. Капсулы надо проглатывать целиком, не разжевывая

Окончание табл. 13.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Селегилин (*Selegilinum*)	Стиллин Юмекс Элдеприл	Таблетки по 0,005 г в упаковке 50 и 1000 шт.	Принимают внутрь согласно рекомендациям врача. Таблетки принимают утром во время завтрака
Амантадин (*Amantadinum*)	Неомидантан Мидантан	Таблетки по 0,1 г в упаковке 100 шт. Суточная доза 0,2–0,4 г	Принимают внутрь согласно рекомендациям врача
Бромокриптин (*Bromocriptinum*)	Парлодел	Таблетки по 0,0025 г во флаконах по 100, 500 или 1000 шт. Максимальная суточная доза 40 мг	Принимают внутрь согласно рекомендациям врача. Бромокриптин несовместим с алкоголем
Тригексифенидил (*Trihexyphenidylum*)	Циклодол	Таблетки по 0,002 г в упаковке по 50 шт. Высшие дозы: разовая 10 мг, суточная 16 мг	Принимать строго по назначению врача. При проверке рецепта следует учитывать, что пожилым пациентам необходима коррекция дозы в сторону уменьшения

ГЛАВА 14

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Анальгезирующие средства — это средства, основным эффектом которых является анальгезия (обезболивание), не сопровождающаяся в терапевтических дозах выключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций.

14.1. Наркотические анальгетики и их антагонисты

Наркотические анальгетики — это лекарственные средства, являющиеся агонистами опиатных рецепторов антиноцицептивной (противоболевой) системы, оказывающие обезболивающее действие за счет изменения эмоционального восприятия боли без погружения в сон или утраты сознания (табл. 14.5).

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами (ноцицепторами), которые могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями. Ноцицептивные импульсы распространяются по С- и Aδ-болевым волокнам и поступают в задние рога спинного мозга. Здесь происходит переключение импульсов по трем путям:

1. В передние рога спинного мозга — на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц.

2. В боковые рога спинного мозга — на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которого приводит к функциональной адаптации внутренних органов.

3. В головной мозг — к структурам восприятия и оценки боли. Запоминание ситуации, сопровождающейся болью, позволяет организму предотвращать ее в будущем.

Важным компонентом афферентной системы является антиноцицептивная (противоболевая) система, угнетающая передачу болевых импульсов и изменяющая эмоциональную оценку боли.

Антиноцицептивные отделы нервной системы содержат места связывания эндогенных анальгетических пептидов — энкефалинов (содержат пять аминокислот), динорфинов (17 аминокислот) и эндорфинов (31 аминокислота), обеспечивающие функционирование этой системы. Эти специфические места связывания получили название *опиатных рецепторов* (табл. 14.1).

Различают несколько типов опиатных рецепторов, каждый из которых сопряжен с G-белками:

1. μ(мю)-Рецепторы. Их активация эндогенным агонистом (β-эндорфином) сопровождается угнетением аденилатциклазы (снижается уровень цАМФ) и изменением функции калиевых ионных каналов, что приводит

к изменению эмоционального восприятия чувства боли (супраспинальная анальгезия), развитию эйфории, угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров, а в дальнейшем обусловливает физическую зависимость. Выделено три подтипа μ-рецепторов — μ_1, μ_2 и μ_3.

2. δ(дельта)-Рецепторы. Активация этого типа опиатных рецепторов мет-энкефалином и лей-энкефалином сопровождается угнетением аденилатциклазы и блокадой кальциевых каналов. Это приводит к развитию супраспинальной анальгезии (эффект выражен в 15 раз меньше по сравнению с эффектом активации μ-рецепторов), угнетению проводящей системы сердца (брадикардия).

3. κ(каппа)-Рецепторы. Активация κ-рецепторов динорфином $A_{1\text{-}17}$ сопровождается блокадой кальциевых каналов. Это приводит к угнетению проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), успокаивающему (седативному) эффекту, миозу.

Таблица 14.1

Типы опиатных рецепторов и эффекты их активации

Тип рецепторов	Эффекты
μ	Анальгезия, эйфория, лекарственная зависимость, седативный эффект, угнетение дыхательного центра, центра кашлевого рефлекса, стимуляция центров блуждающих нервов (брадикардия), центров глазодвигательных нервов (миоз), снижение моторики ЖКТ
δ	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ
κ	Анальгезия, дисфория, седативный эффект, стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), небольшое снижение моторики ЖКТ

За счет структурного и конформационного сходства с тирозиновым остатком энкефалинов, динорфинов и эндорфинов наркотические анальгетики являются экзогенными лигандами — агонистами опиатных рецепторов (табл. 14.3).

Механизм болеутоляющего действия наркотических анальгетиков обусловлен их взаимодействием с опиатными рецепторами. Это проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях ЦНС — в супраспинальных ядрах и спинальных нейронах.

Кроме того, наркотические анальгетики ингибируют энкефалиназы — ферменты, разрушающие энкефалины, а также стимулируют активность парасимпатической (холинергической) нервной системы.

Для наркотических анальгетиков характерны центральные и периферические эффекты, которые в основном опосредованы стимуляцией μ-типа опиатных рецепторов.

Центральные эффекты наркотических анальгетиков:

1. Высокая анальгезирующая активность при любых видах боли.

2. Подавление кашлевого рефлекса (к эффекту быстро развивается привыкание).

3. Эйфория — развитие приятных ощущений и чувства свободы от тревог и проблем. Это является причиной развития лекарственной зависимости (психической и физической). Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения), развивающимся при прекращении повторных приемов наркотика вследствие угнетения выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов (возможно развитие зависимости после однократного приема). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиться ощущение беспокойства и разбитости (дисфория).

4. Появление привыкания при повторном приеме. Привыкание развивается вследствие угнетения экзогенными веществами выработки эндогенных агонистов опиатных рецепторов в ЦНС (по механизму отрицательной обратной связи). Привыкание проявляется потребностью в увеличении повторно вводимых доз препарата.

5. Седативный эффект — у молодых здоровых людей наркотические анальгетики могут вызывать сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон. Эффект опосредован κ-типом рецепторов.

6. Дозозависимое угнетение дыхания за счет подавления реакции дыхательного центра на двуокись углерода. Дыхание становится редким и глубоким при введении терапевтических доз. В токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки. Для восстановления чувствительности дыхательного центра используются антагонисты опиатных рецепторов.

7. Повышение тонуса скелетных мышц (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект опосредован κ-типом рецепторов и реализуется на уровне спинного мозга.

8. Снижение температуры тела ниже нормы (вне зависимости от исходного уровня). Эффект связан с центральным угнетением центра терморегуляции в таламусе и снижением теплопродукции.

9. Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении, развиваются из-за активации триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

10. Миоз — сужение зрачков, являющееся характерным признаком приема опиатов. Привыкание в отношении миоза не развивается.

Периферические эффекты наркотических анальгетиков:

1. На вегетативную систему: активация биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина — сухость во рту (уменьшение выделения слюны), эти эффекты устраняются антагонистами опиатных рецепторов и М-холинолитическими средствами. Привыкание к этим эффектам не развивается. Возможны также расширение сосудов конъюнктивы глаз и покраснение кожи, зуд в области крыльев носа и крапивница.

2. На эндокринную систему: активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, пролактина и соматотропного гормона, торможение выделения лютеинизирующего гормона.

3. На сердечно-сосудистую систему: выраженного влияния не оказывают. Однако на фоне приема препаратов возможно расширение сосудов кожи. Для наркотических анальгетиков характерны: угнетение проводи-

мости миокарда, брадикардия, увеличение мозгового кровотока и повышение внутричерепного давления. Эффекты опосредованы стимуляцией δ-типа рецепторов.

4. На ЖКТ: снижение моторики желудка и кишечника, повышение тонуса тела желудка и сфинктеров кишечника, что приводит к развитию запора. Сокращение гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, в результате могут возникнуть спастические боли (колики).

5. На мочеполовую систему: снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона и повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря приводят к уменьшению образования мочи и нарушению мочевыведения. Задержка мочи и повышение тонуса мочеточников могут вызвать при мочекаменной болезни почечную колику.

6. На миометрий: снижение тонуса мускулатуры матки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Природные (опиаты) и полусинтетические (опиоиды) наркотические анальгетики
- Полные агонисты опиатных рецепторов
- Агонисты с низкой и умеренной активностью
- Полусинтетические производные морфина

Синтетические наркотические анальгетики
- Полные агонисты опиатных рецепторов

Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов

Антагонисты наркотических анальгетиков

14.1.1. Природные (опиаты) и полусинтетические (опиоиды) наркотические анальгетики

Источником получения природных наркотических анальгетиков является опий — сок мака снотворного (*Papaver somniferum*). Опий использовался в качестве болеутоляющего средства более 6000 лет (в Древнем Египте, Греции и Риме), а его способность вызывать физическую и психическую зависимость (пристрастие) стала предметом озабоченности начиная с XVIII века.

Опий содержит более 20 алкалоидов. Алкалоиды фенантренового ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; алкалоиды изохинолинового ряда обладают спазмолитическим эффектом (папаверин) или являются предшественниками полусинтетических опиоидов и антагонистов опиатных (опиоидных) рецепторов (тебаин) (табл. 14.3).

Морфин *Кодеин* *Этилморфина гидрохлорид*

Механизм болеутоляющего действия опиоидных анальгетиков:

I. Нарушают передачу болевых импульсов в афферентных путях ЦНС, потому что стимулируют опиоидные рецепторы:

— окончаний первичных афферентных волокон, что приводит к уменьшению высвобождения медиаторов, передающих боль (глутамат, субстанция P),

— вставочных нейронов спинного мозга, что приводит к угнетению вставочных нейронов,

— тормозных ГАМК-ергических нейронов супраспинальных структур, что приводит к активации системы нисходящего торможения — увеличивается выделение норадреналина, серотонина, энкефалинов, которые подавляют поступление болевых импульсов в спинной мозг,

— чувствительных нервных окончаний, активирующихся при воспалении, что приводит к снижению их возбудимости.

II. Влияя на кору и лимбическую систему, изменяют субъективно-эмоциональную оценку боли — боль перестает восприниматься как тягостная эмоция.

Морфин — производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации). Морфин был выделен из опия в 1806 г. немецким ученым Ф. Сертюрнером, который назвал его по имени бога сна Морфея (*Morpheus*). Химическая структура морфина была установлена в 1925 г., а в 1952 г. был осуществлен его синтез, однако в промышленных масштабах более целесообразным оказалось получение его из растительного сырья.

Как и все другие опиаты, морфин хорошо всасывается из ЖКТ, через слизистые оболочки полости носа, из мест подкожного и внутримышечного введения. Несмотря на связывание белками плазмы, всосавшиеся опиаты быстро покидают кровь и накапливаются в наибольших концентрациях в активно кровоснабжающихся органах и тканях (печени, легких, селезенке). Скелетные мышцы содержат морфин в меньшей степени, но служат основным резервуаром опиатов (вследствие большой общей массы).

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит — диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через ГЭБ в мозг, где оказывает анальгетический эффект. В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина и далее до морфина. Слабое развитие у новорожденных детей ГЭБ приводит к высокому уровню поступления морфина в мозг и риску интоксикации с угнетением дыхания (табл. 14.2).

Действие морфина развивается через 10–15 мин после введения под кожу и через 20–30 мин после приема внутрь. Пик концентрации в плазме достигается через 10–30 мин после подкожного введения и через 1–2 ч после приема внутрь. Действие однократной дозы продолжается 3–5 ч. Период полувыведения составляет 2–3 ч при пероральном приеме.

Таблица 14.2

Основные эффекты морфина

- Анальгезия
- Эйфория
- Формирование физической и психической лекарственной зависимости
- Седативное действие
- Угнетение дыхания
- Противокашлевое действие
- Миоз
- Брадикардия
- Гипотермия
- Рвота
- Угнетение секреции гонадотропных гормонов
- Увеличение секреции пролактина
- Увеличение секреции антидиуретического гормона
- Повышение тонуса гладких мышц
- Замедление продвижения содержимого по ЖКТ

Наличие в молекуле морфина двух свободных гидроксильных групп позволяет ему легко конъюгировать с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуронид обладает более выраженным анальгетическим эффектом по сравнению с морфином. У больных с почечной недостаточностью может происходить накопление активных метаболитов, что ведет к более продолжительной и выраженной анальгезии. Небольшая часть морфина подвергается в печени N-деметилированию.

Значительная часть морфина, как и всех опиатов, превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками (85%), 9–12% морфина выводится в неизмененном виде.

Небольшая часть глюкуронидов морфина (7–10%) экскретируется в желчь и поступает в просвет кишечника, откуда морфин может снова всосаться в кровь или (при лечении отравления морфином) быть удален (промыванием желудка) или инактивирован (промыванием раствором калия перманганата).

Показания к применению морфина: выраженные болевые синдромы (у онкологических больных, при операциях, тяжелых травмах, инфаркте миокарда).

Противопоказания: дыхательная недостаточность, паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ, детский возраст и возраст старше 60 лет, беременность, черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза). Побочные действия: лекарственная зависимость, тошнота, запор, миоз, гипотония, угнетение дыхательного центра, спазм гладкой мускулатуры.

Омнопон — раствор для инъекций, содержащий смесь алкалоидов опия: морфина, кодеина, наркотина, папаверина и тебаина. Препарат близок по фармакологическим свойствам к морфину. За счет папаверина обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.

Кодеин — производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации). Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируется из морфина (метилированное производное). Кодеин является агонистом μ-рецепторов и обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. По сравнению с морфином кодеин в большей степени угнетает кашлевой рефлекс (см. п. 17.2 «Противокашлевые препараты»).

14.1.2. Синтетические наркотические анальгетики

Полными агонистами опиатных рецепторов являются тримеперидин (Промедол), фентанил, метадон.

Тримеперидин *Фентанил*

Тримеперидин — синтетический опиоид, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), оригинальный отечественный наркотический анальгетик, синтезированный в 50-х годах XX века в Институте органической химии АН СССР.

Тримеперидин, в отличие от морфина, в меньшей степени угнетает дыхательный центр (поэтому может быть использован при беременности, родах и у детей), повышает тонус мускулатуры матки, оказывает спазмолитический эффект (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах). Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны морфину.

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, роды (обезболивание).

Противопоказания: дыхательная недостаточность.

Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости.

Фентанил — производное фенилпиперидина, полный агонист опиатных рецепторов. Вследствие высокой липофильности быстро проникает в ткани мозга и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Из-за быстрого проникновения в мозг у фентанила, по сравнению с другими наркотическими анальгетиками, наиболее короткое время наступления обезболивающего эффекта. Поэтому его применяют парентерально (внутривенно) для быстрого обезболивания перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда,

назначая в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептанальгезия).

Показания: премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза, послеоперационная анестезия, нейролептанальгезия.

Противопоказания и побочные эффекты фентанила соответствуют эффектам морфина; кроме того, после его применения возможна кратковременная ригидность грудных мышц.

Метадон — производное фенилгептиламина, сходное по эффектам с морфином, но оказывающее более продолжительный эффект.

Привыкание и физическая зависимость развиваются значительно более медленно, чем при применении морфина. Абстиненция после прекращения приема метадона менее выражена (мягкая абстиненция), но более продолжительна, чем при отмене морфина. Эти свойства метадона делают возможным его применение для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами. Родственное метадону соединение левометадила ацетат (1-α-ацетилметадон) имеет еще более продолжительный период полувыведения, может применяться внутрь один раз в 2–3 дня, его применение наиболее целесообразно для проведения детоксикации в клиниках.

14.1.3. Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов

Пентазоцин

Трамадол

Пентазоцин — производное бензоморфанов, синтетический наркотический анальгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Механизм анальгетического действия связан со стимуляцией опиатных рецепторов, расположенных в ЦНС и в периферических тканях, что вызывает активацию антиноцептивной системы и изменение эмоционального восприятия боли.

Наряду с этим проявляет свойства антагониста — способен вытеснять морфин из связи с опиатными рецепторами, обусловливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

Хорошо всасывается после приема внутрь, при внутримышечном и подкожном введении. Связь с белками плазмы составляет 50–60% . Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.

$T_{1/2}$ 2–3 ч. Экскретируется почками, 5–13% выводится в неизмененном виде. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются соответственно через 2–3 и 15–30 мин после внутривенного введения; через 15–30 и 30–60 мин после внутримышечного и энтерального введений. Продолжительность действия до 3 ч.

Показания: выраженный болевой синдром, инфаркт миокарда.

Противопоказания абсолютные: гиперчувствительность, дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, черепно-мозговая травма, органические поражения мозга, эпилепсия, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, печеночно-почечная недостаточность.

Ограничения к применению: беременность, кормление грудью, детский возраст (до 1 года).

Побочные действия: привыкание, лекарственная зависимость, синдром отмены, угнетение дыхания, бронхоспазм, тошнота, рвота, запор, задержка мочи, состояние наркотического опьянения, аритмии сердца, аллергические реакции.

Трамадол — центральный анальгетик с опиоидным и неопиоидным компонентами в механизме действия:

- неселективный агонист μ-, δ- и κ-опиатных рецепторов,
- ингибитор нейронального захвата моноаминов в нисходящих тормозных путях на уровне спинного мозга.

Оказывает анальгетическое и противокашлевое действие без дыхательной депрессии, подавления моторики ЖКТ и влияния на сердечно-сосудистую систему. При сильной острой боли уступает морфину по эффективности, мало влияет на дыхание и гладкие мышцы органов ЖКТ, имеет низкий наркогенный потенциал, применяется при болях средней и высокой интенсивности.

После перорального введения всасывается более 90%. Абсолютная биодоступность составляет 68% при пероральном и 70% при ректальном введении. При приеме трамадола кормящей женщиной около 0,1% введенной дозы может попадать в грудное молоко.

Начало действия через 10–15 мин. Максимальная концентрация в плазме через 2 ч. Связывание с белками крови 20%. Период полувыведения из плазмы во второй фазе составляет 6 ч. Экскретируется в неизмененной форме и в виде метаболитов через почки. Средняя кумулятивная почечная экскреция 94%.

Показания: выраженные острые и хронические болевые синдромы, болезненные диагностические или терапевтические вмешательства.

Противопоказания: острые интоксикации алкоголем, снотворными, анальгетиками или другими средствами, угнетающими ЦНС, гиперчувствительность (в том числе к опиатам); синдром отмены наркотиков, детский возраст (до 1 года).

Побочные действия: утомляемость, потливость, заторможенность, сухость во рту, тошнота, рвота.

Таблица 14.3

Лиганды опиоидных рецепторов

Фармакологическая группа	Взаимодействие с рецепторами	Лекарственные средства	Опиоидные рецепторы	
			μ-	κ-
Опиоидные анальгетики	Полные агонисты μ-рецепторов	Морфин	+ + +	+
		Фентанил	+ + +	–
	ЧАг и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов	Буторфанол	ЧАг (–)	+ + +
		Бупренорфин	ЧАг (+ +)	–
		Налбуфин	–	+
		Пентазоцин	ЧАг (–)	+ +
Специфические антагонисты опиоидных анальгетиков	Антагонисты рецепторов (–)	Налоксон	– – –	– –

Примечание: ЧАг — частичный агонист.

14.1.4. Антагонисты наркотических анальгетиков

Налоксон — производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ-, δ-, и κ-опиатных рецепторов, вытесняющий агонисты из связи с ними.

HO, O, OH, · HCl, $N-CH_2-CH=CH_2$, O

Налоксон

Вызывает синдром абстиненции у опиатных и героиновых наркоманов.

Применяется при интоксикациях наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Побочные эффекты: морфиновая абстиненция, тремор, потливость, тахикардия, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение (табл. 14.4).

Таблица 14.4

Нежелательные реакции при одновременном приеме наркотических анальгетиков с другими лекарственными средствами

Наркотические анальгетики	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Все наркотические анальгетики	Нейролептики Транквилизаторы	Потенцирование анальгетического эффекта — нейролептанальгезия (НЛА), транквиланальгезия

Окончание табл. 14.4

Наркотические анальгетики	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
	Атропин	Уменьшение анальгетической эффективности морфина, уменьшение тошноты и рвоты
	Закись азота	Потенцирование влияния на мышечную ригидность
	Трициклические антидепрессанты и препараты, угнетающие ЦНС	Потенцирование угнетения дыхательного центра

Таблица 14.5

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Морфин (*Morphinum*)	Долтард Морфилонг	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% р-ра для инъекций Таблетки депо по 10, 30,60, 100 и 200 мг	Применяется п/к или в/в по 1 мл; внутрь, не разжевывая. При болях в онкологии (длительно) 0,2–0,8 мг/кг каждые 12 ч, при сильных послеоперационных болях, инфаркте, травмах по 20 мг (пациентам до 70 кг), или 30 мг (свыше 70 кг) каждые 12 ч
Тримеперидин (*Trimeperidinum*)	Промедол	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 2% или по 2 мл 1% р-ра для инъекций	Применяется п/к или в/в по 1–2 мл при сильных болях
Фентанил (*Phentanylum*)	Фентанил	Ампулы по 2 мл или флаконы по 10 мл 0,005% р-ра для инъекций	Применение для премедикации: в/м по 0,05–0,1 мг вместе с 2,5–5 мг дроперидола за 30 мин до операции, в/в капельно по 0,1–0,25 мг вместе с 5–12,5 мг дроперидола. В послеоперационном периоде: в/м 0,05–0,1 мг; детям 0,002 мг/кг. Для нейролептанальгезии: в/в 0,2–0,6 мг (введение повторяют через каждые 20 мин). Для купирования боли при инфаркте миокарда — 0,1 мг вместе с 5 мг дроперидола (в течение 3 мин)
Пентазоцин (*Pentazocinum*)	Фортрал Фортвин	Таблетки по 50 мг Ампулы по 1 мл 3% р-ра для инъекций	Применяется внутрь, взрослым по 50 мг 3–4 раза в день перед едой, при необходимости разовую дозу увеличивают до 100 мг; максимальная суточная доза внутрь 350 мг.

Окончание табл. 14.5

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			Парентерально взрослым 30–45 мг, при необходимости повторное введение через 3–4 ч, детям от 1 года до 6 лет из расчета 1 мг/кг в сутки. В/в взрослым 30 мг, при необходимости повторное введение через 2–3 ч, детям не более 0,5 мг/кг в сутки
Налоксон (*Naloxonum*)	Налкан Наркан	Ампулы по 1 мл 0,4% р-ра для инъекций; в упаковке 10 шт.	Вводится п/к, в/м, в/в по 1 мл (при необходимости каждые 2–3 мин); детям по 5–10 мкг/кг

14.2. Ненаркотические анальгетики

Боль является наиболее распространенным субъективным признаком заболевания. Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения. Ощущение боли формирует целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения. Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить боль.

Тем не менее, существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. В клинической и амбулаторной практике широкое распространение получили ненаркотические анальгетики, которые выделяют из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в отдельную группу. Представители этой группы препаратов обладают выраженным обезболивающим, жаропонижающим эффектом, но противовоспалительное действие у данных средств сравнительно слабо представлено.

Ненаркотические анальгетики — болеутоляющие средства, не вызывающие лекарственной зависимости, в отличие от наркотических анальгетиков (табл. 14.6).

К ненаркотическим анальгетикам можно отнести кеторолак, парацетамол, метамизол натрия и некоторые другие. Противоболевое действие данных средств, также как и у всех НПВС, обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением продукции простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, повышающих чувствительность ноцицепторов, как при воспа-

лении, так и при повреждении тканей. Более выраженным по сравнению с противовоспалительным анальгетическим эффектом обладают те НПВС, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют ЦОГ в ЦНС, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Отмечая центральный анальгетический эффект НПВС, нельзя исключить и их периферического действия, связанного с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях.

Ненаркотические анальгетики широко применяются при болях слабой и средней интенсивности: головной и зубной боли, невралгии, радикулитах, миозитах, лихорадочных состояниях (при ОРВИ, гриппе и др.).

Анальгетики-антипиретики: метамизол натрия (Анальгин), парацетамол (Эффералган, Ацетаминофен), ибупрофен (Нурофен, Фаспик), кеторолак (Кеторол).

H_3C, CH_3, CH_2-SO_3Na, N, C, O, $\cdot H_2O$

Метамизол натрия

HO, NH—C, O, CH_3

Парацетамол

H_3C, CH—CH_2, CH—C, O, OH, CH_3

Ибупрофен

O, N, OH · HO—CH_2—C—NH_2, CH_2OH, CH_2OH

Кеторолак

Метамизол натрия — производное пиразолона, входит в состав комбинированных препаратов: Баралгина, Брала, Темпалгина, Пенталгина и др. Препарат обладает выраженным анальгезирующим, жаропонижающим действием. Анальгезирующий эффект связан с угнетающим влиянием метамизола на синтез простагландинов (ПГ) в ЦНС, а именно, он угнетает ЦОГ, уменьшая образование ПГ E_2, участвующего в развитии болевой реакции (см. гл. 33 «Противовоспалительные средства»). Особенно выражен анальгетический эффект метамизола натрия при воспалении. Этот пери-

ферический анальгетический эффект обусловлен угнетением в очаге воспаления синтеза ПГ E_2 и синтеза и действия брадикининов и субстанции Р, повышающих чувствительность болевых рецепторов к механическим и химическим раздражителям.

Жаропонижающий эффект метамизола натрия связан с нарушением синтеза ПГ E_1 в центре терморегуляции, расположенном в гипоталамусе. Понижение температуры сопровождается расширением периферических сосудов кожи, потоотделением и повышенной теплоотдачей. Эффект снижения температуры тела проявляется только на фоне лихорадки.

Препарат легко всасывается из ЖКТ и быстро создает высокую концентрацию в крови. $T_{1/2}$ составляет 12,7 ч. Общий клиренс — 40,9 мл/мин. Выводится почками.

Побочные эффекты: аллергические реакции, нарушения кроветворения. Из-за часто возникающих тяжелых отрицательных реакций этот препарат официально запрещен в большинстве стран мира.

Парацетамол (ацетаминофен) является производным пара-аминофенола, его жаропонижающее и болеутоляющее действие было открыто в 1893 г. Ф. Мерингом. Противовоспалительное действие препарата менее выражено. Парацетамол является основным метаболитом фенацетина, но в отличие от него, в меньшей степени способствует образованию метгемоглобина. Механизм жаропонижающего и анальгезирующего действия подобен таковому у метамизола. Парацетамол быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь, всасывание уменьшается при приеме препарата с пищей, богатой углеводами. Максимальная концентрация в сыворотке крови определяется через 30–120 мин после приема препарата. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронида или сульфата ацетаминофена. При дефиците в организме глутатиона метаболизм парацетамола может проходить по типу «летального синтеза» с образованием гепатотоксических продуктов (до 4%). $T_{1/2}$ 1–4 ч. Выделяется в основном почками, 2–3% в неизмененном виде. Продолжительность действия препарата небольшая — 3–4 ч.

Парацетамол хорошо проникает через ГЭБ, но плохо проникает в воспаленные ткани.

Побочные эффекты: гепатотоксическое и нефротоксическое действие; тошнота, головокружение; кожная сыпь с зудом и другие аллергические реакции; нарушение кроветворения.

Детям при повышении температуры тела до 39 °С не рекомендуют назначать жаропонижающие средства (только детям группы риска по развитию судорог), так как лихорадка носит защитный характер, при высокой температуре стимулируется иммунная система и прекращается размножение многих микроорганизмов.

К анальгетикам с выраженным болеутоляющим и жаропонижающим действием и менее выраженным противовоспалительным действием относится *ибупрофен* — производное пропионовой кислоты, которое применяется при суставных болях. Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона и его спо-

собности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатели неспецифической резистентности организма.

По силе противовоспалительного действия он уступает диклофенаку натрия и индометацину, но лучше переносится. При болевом синдроме начало действия препарата отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект — через 2–4 ч, длительность действия — 4–6 ч. Препарат хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь из ЖКТ в кровь. Пик плазменной концентрации достигается через 45 мин после приема однократной дозы. Степень связывания с белками плазмы крови высокая — 90–98%. Препарат хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови. $T_{1/2}$ составляет 2 ч.

Побочные эффекты: изжога, тошнота, эрозии слизистых оболочек желудка и кишечника, нарушения кроветворения, аллергические реакции, сонливость, нарушения зрения.

Также к анальгетикам можно отнести НПВС *амтолметин гуацил* (Найзилат), который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, влияет на таламические центры болевой чувствительности, увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата, обладает NO-ассоциированным гастропротекторным эффектом. Амтолметин гуацил представляет собой модификацию хорошо известного толметина, который уже более 40 лет применяется в медицинской практике. Это надежный, действенный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, с доказанным терапевтическим потенциалом для купирования острой боли, лечения хронических ревматических заболеваний.

Амтолметин гуацил обладает сразу несколькими механизмами, обеспечивающими его отчетливые гастропротективные свойства, связанные, в первую очередь, с подавлением активности ингибиторов iNOS (индуцибельной синтазы окиси азота), что приводит к существенному повышению концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Помимо этого, амтолметин гуацил усиливает секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера слизистой оболочки желудка. Препарат хорошо переносится при длительных курсах терапии.

Кеторолак по химической структуре сходен с толметином, обладает выраженным анальгетическим эффектом. По силе анальгетической активности кеторолак превосходит большинство НПВС, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие. Обладает также умеренными противовоспалительными свойствами. Оказывает жаропонижающее действие. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает седативным и анксиолитическим действием. Не подавляет активность дыхательного центра, не вызывает эйфории и лекарственной зависимости, не вызывает спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

При приеме внутрь в ЖКТ всасывается быстро и практически полностью. Биодоступность при приеме *per os* составляет 80–100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь, после внутримышечного введения — через 15 мин. Связывается

с белками плазмы крови на 99%. В печени подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизмененном виде 10% и в виде неактивных метаболитов (глюкурониды) 90%.

Продолжительность действия около 4–6 ч, иногда до 10 ч. Кеторолак должен назначаться кратковременно — не более 5 суток. Необходимо применять препарат коротким курсом, соблюдать осторожность, особенно при парентеральном введении, и избегать назначения в высоких дозах и длительно.

Таблица 14.6

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Метамизол натрия (*Metamizolum natricum*)	Анальгин	Таблетки по 0,5 г Ампулы по 1, 2 или 5 мл 25% и 50% р-ра	Принимать внутрь по 0,25–0,5 г 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды. При дискомфорте в ЖКТ следует запивать молоком или киселем. При длительном применении необходим контроль — общий анализ крови
Парацетамол (*Paracetamolum*)	Ацетаминофен Панадол Эффералган	Таблетки по 0,2, 0,25 и 0,5 г	Принимать внутрь по 0,2–0,5 г 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды. Следует избегать приема пищи, богатой углеводами. При длительном применении необходим контроль — общий анализ крови и функциональные пробы печени
Ибупрофен (*Ibuprofenum*)	Бруфен Нурофен Фаспик	Таблетки по 0,2 г Крем «Долгит» 20% для наружного применения	Таблетки не разжевывать и не разламывать! Принимают внутрь за 30–40 мин до еды, запивая достаточным количеством воды. После приема не следует ложиться в течение 15–20 мин
Кеторолак (*Ketorolacum*)	Торадол Кеторол	Таблетки по 0,1 г Ампулы по 1 мл 3% р-ра	Принимать внутрь за 30–40 мин до еды

ГЛАВА 15
ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время существуют три основные теории возникновения психических заболеваний, каждая из которых является составляющей единого взгляда на причины, лежащие в основе психических расстройств.

Биохимическая теория рассматривает нарушение количественного соотношения медиаторов (норадреналина, гистамина, ацетилхолина, серотонина, ГАМК, нейропептидов, энкефалинов и др.), ферментопатии, нарушение образования вторичных мессенджеров, нарушение ионного обмена, изменение чувствительности и реактивности рецепторного аппарата ЦНС как основную причину возникновения распространенных психических заболеваний. Имеются определенные биохимические профили того или иного психического расстройства, например при психозе активность дофаминергических структур повышена, в то время как при депрессии она снижена.

Генетическая теория, учитывая тот факт, что многие психические заболевания передаются по наследству из поколения в поколение, пытается найти генетическое обоснования причин психических расстройств с помощью современной медицинской генетики.

Социальная теория придает значение неблагоприятным общественным процессам как ведущему психотравмирующему фактору, ответственному за возникновение психических расстройств у современного человека.

15.1. Антидепрессанты

Антидепрессанты — лекарственные средства, применяемые для лечения депрессий.

Депрессией (от лат. *depressio* — подавление, угнетение) называется психическое расстройство, характеризующееся прогрессивной триадой: плохим настроением (гипотимией), моторной и идеаторной заторможенностью. Современная отечественная психиатрия разделяет все виды депрессий на простые и сложные виды:

I. Простые депрессии (меланхолические, тревожные, адинамические, апатические, дисфорические).

А. Для меланхолических депрессий свойственно подавленное настроение, интеллектуальная и моторная заторможенность. У больных наряду с подавленным настроением появляется гнетущая безысходная тоска, поэтому депрессии этого вида часто еще называют тоскливыми депрессиями.

Б. Тревожная депрессия существует в двух разновидностях:

1. Депрессия с явлениями ажитации.
2. Депрессия с явлениями заторможенности.

В. Анестетические депрессии характеризуются преобладанием в картине болезни симптомов так называемой психической анестезии, проявляющейся утратой эмоциональных реакций на окружающую действительность.

Адинамические депрессии характеризуются тем, что в клинической картине этих депрессий на первое место выступают повышенная слабость, вялость, бессилие, невозможность или затруднение выполнения физической и умственной работы при сохранении побуждений, желаний, стремления к деятельности.

Апатические депрессии характеризуются тем, что на первый план выступают невозможность или затруднение выполнения умственных и физических нагрузок в результате отсутствия желания и стремления к какому-либо виду деятельности, снижение силы побуждений и всех видов психической деятельности.

Дисфорическими депрессиями называют состояния, для которых характерно возникновение на фоне пониженного настроения дисфорических проявлений, таких как раздражительность, гневливость, агрессивность и разрушительные тенденции.

Обычно при простых депрессиях в общей клинической картине могут присутствовать галлюцинации, бред и кататонические проявления, при которых вместе с подавленностью, тоской и тревогой появляются вербальные галлюцинации угрожающего или императивного характера, идеи воздействия, преследования, виновности, ущерба, разорения и предстоящего наказания.

Перечисленные выше топологии депрессии служат лишь частью примеров из всего многообразия форм этого заболевания и являются довольно условными, поскольку наряду с клинически понятными и трактуемыми однозначно классическими формами депрессии могут встречаться состояния, которые часто трудно отнести к той или иной разновидности депрессии, включающие в себя депрессии разных видов.

II. Сложные депрессии представлены сенестоипохондрическими депрессиями и депрессиями с грубыми нарушениями психики: галлюцинациями, бредом и кататоническими расстройствами.

Сенестоипохондрические депрессии характеризуются тем, что больные сосредоточены на чувстве своего соматического неблагополучия и высказывают тревожные опасения в отношении своего здоровья, в то время как аффективные расстройства уходят на второй план.

В структуре депрессивных состояний с бредом и галлюцинациями важное место занимают *кататонические расстройства*, которые могут варьировать от повышения тонуса мускулатуры или негативизма вплоть до выраженных картин субступора и ступора.

Тревожные депрессии подавляют препараты с наличием в спектре их фармакологической активности седативного компонента (амитриптилин), и они более уместны для терапии депрессий с явлениями ажитации. С другой стороны, при лечении депрессии с явлениями заторможенности необходимы антидепрессанты, которые обладают растормаживающим действием, например ингибиторы МАО (табл. 15.1).

15.1.1. Неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов

К этой группе препаратов относятся имипрамин, амитриптилин.

Механизм антидепрессивного действия этой группы ЛС связан с их способностью неизбирательно ингибировать обратный нейрональный захват моноаминов норадреналина и серотонина (рис. 15.1). На обратный захват дофамина они не оказывают существенного влияния.

Характерной особенностью *амитриптилина* является наличие у него наряду с антидепрессивным действием выраженных седативных свойств. В связи с этим препарат показан при депрессиях с явлениями ажитации. Другой препарат — *имипрамин* на фоне угнетенного настроения может оказывать психостимулирующее действие. Один из его метаболитов дезипрамин также обладает выраженной антидепрессивной активностью, седативный эффект у него выражен мало. В этой связи он лучше подходит для терапии состояний с явлениями стойкого угнетения психических функций.

Препараты этой группы обладают выраженным антидепрессивным действием, и до сих пор амитриптилин служит «золотым стандартом» при проведении сравнительных исследований с новыми антидепрессантами.

Для развития антидепрессивного эффекта необходимо 2–3 недели (иногда до 3–4 недель). Трициклические антидепрессанты проявляют М-холиноблокирующую и α-адреноблокирующую активность. Поэтому для этих препаратов характерны такие побочные эффекты, как нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия, констипация, задержка мочеиспускания, снижение АД. Это ограничивает их применение у лиц, страдающих глаукомой, аденомой предстательной железы, запорами, нарушениями сердечного ритма и т. п. Имипрамин обладает гипотензивным действием, поэтому при проведении терапии этим средством следует иметь в виду риск развития ортостатического коллапса. В больших дозах препарат может вызвать тахикардию и нарушения ритма сердца.

Имипрамин из-за наличия у него психостимулирующего компонента в спектре фармакологической активности может вызывать возбуждение ЦНС (бессонницу, эйфорию и др.), также иногда развивается чрезмерная седация. Препарат способствует увеличению массы тела.

Кломипрамин обладает более выраженной относительной селективностью обратного захвата серотонина по сравнению с другими препаратами этой группы, поэтому у него, несмотря на сходные с имипрамином фармакологическое свойства, менее выражены стимулирующие эффекты.

Кроме антидепрессивного действия у этой группы препаратов имеется центральное анальгезирующее действие, в связи с чем они нашли применение в качестве средств для снятия болевого синдрома в спине, при невралгии и др.

Больного следует предостеречь, что трициклические антидепрессанты нельзя назначать вместе с неизбирательными ингибиторами МАО. Интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 недель.

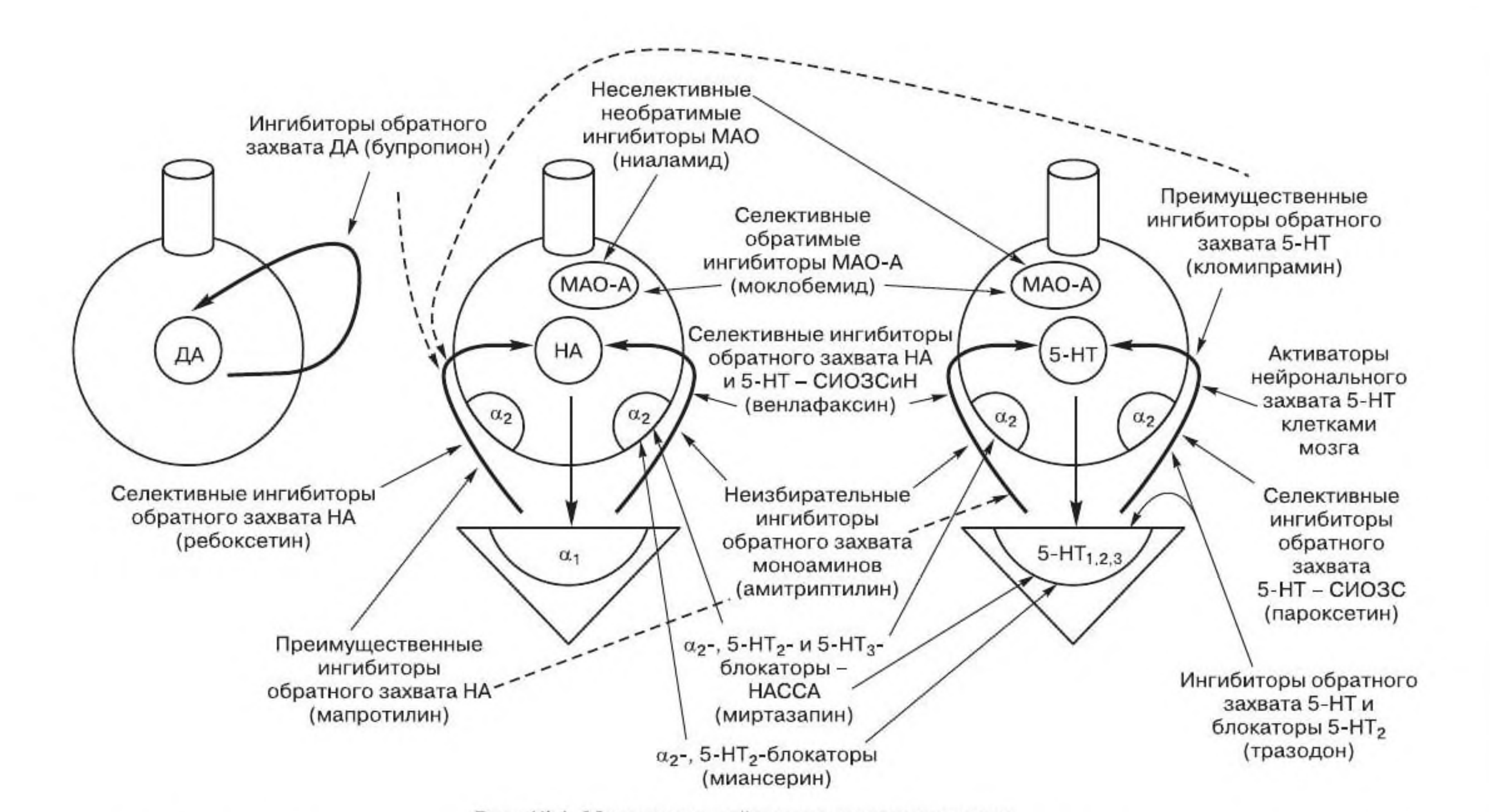


Рис. 15.1. Механизмы действия антидепрессантов:
ДА — дофамин; *НА* — норадреналин; *5-НТ* — серотонин; *МАО* — моноаминоксидаза; *СИОЗС* — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; *СИОЗСиН* — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; *НАССА* — норадренергические специфические серотонинергические антидепрессанты; $5\text{-}HT_{1,\,2,\,3}$ — подтипы серотониновых рецепторов 1, 2, 3

15.1.2. Избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов

Селективные (избирательные) ингибиторы обратного (нейронального) захвата серотонина (СИОЗС) включают в себя флуоксетин, пароксетин и др. Механизм действия этой группы препаратов связывают с селективным ингибированием обратного захвата серотонина пресинаптическими серотонинергическими нервными окончаниями. Для препаратов этой группы характерны значительно менее выраженные, вплоть до полного отсутствия, вегетотропные влияния на холинергические структуры, а также на α-адрено- и гистаминовые рецепторы. Это выгодно отличает их от неизбирательных ингибиторов обратного захвата моноаминов, например трициклических препаратов. *Флуоксетин* уступает трициклическим антидепрессантам по антидепрессивной активности. *Пароксетин* — наиболее сильный ингибитор обратного захвата серотонина из всех известных препаратов с подобным механизмом действия.

Флуоксетин применяют при различных видах депрессии, булимии и обсессивно-компульсивных расстройствах. Пароксетин, кроме перечисленных случаев, также используется при паническом, социально-тревожном и генерализованном тревожном расстройствах.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры. У 25% пациентов развивается бессонница. Возможны нарушения либидо и сексуальной функции.

В ряде случаев развивается СИОЗС-индуцированный апатический синдром, проявляющийся утратой мотивации в ответ на прием СИОЗС.

Препараты СИОЗС обладают растормаживающим действием, поэтому в первые две недели от начала приема этих средств следует уделять особое внимание пациентам со склонностью к суициду. В отличие от трициклических антидепрессантов и препаратов из группы МАО, у СИОЗ, как правило, не отмечается синдрома «отмены».

Пациента следует проинформировать, что препараты этой группы нельзя применять вместе с неизбирательными ингибиторами МАО (а также в течение 14 дней после их отмены), так как это может привести к избыточному повышению концентрации серотонина и вызвать так называемый «серотониновый синдром». При первых признаках этого синдрома (спутанность сознания, психомоторное возбуждение, мышечная ригидность, гипертермия, сердечно-сосудистый коллапс) больному или окружающим следует срочно обратиться к врачу.

Избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата преимущественно норадреналина. Представителем этой группы препаратов является *мапротилин*. Механизм его антидепрессивного действия связан с ингибированием обратного нейронального захвата норадреналина. Мапротилин по химической структуре является тетрациклическим антидепрессантом, который проявляет определенные фармакологические свойства, присущие трициклическим антидепрессантам. Препарат обла-

дает хорошо сбалансированным спектром действия (седативный эффект в балансе с активирующим компонентом), что проявляется в том, что он поднимает настроение, устраняет тревогу, ажитацию и психомоторную заторможенность. При замаскированных под соматические расстройства депрессиях мапротилин может оказывать благоприятное влияние на соматические проявления заболевания. Он слабо или умеренно влияет на центральные α_1-адренорецепторы; сильно блокирует гистаминовые H_1-рецепторы и умеренно — холинергические структуры. Принято считать, что при длительном применении препарата механизм его действия также реализуется через изменения функционального состояния нейроэндокринной системы: гормона роста, мелатонина, эндорфинергической системы и/или ее системы нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, γ-аминомасляной кислоты).

Препарат показан для лечения различных разновидностей депрессий, в том числе депрессий, которые сопровождаются раздражительностью, страхом.

Мапротилин обладает как центральными, так и периферическими побочными эффектами. К периферическим побочным эффектам относятся сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания.

Основные центральные побочные эффекты выражаются такими симптомами, как головная боль, головокружение, парестезии, общая слабость, вялость, сонливость. Частыми побочными эффектами при приеме препарата являются крапивница, кожные сыпи, зуд.

К ***избирательным ингибиторам обратного нейронального захвата преимущественно дофамина*** относится *бупропион*. Механизм действия препарата окончательно не выяснен, однако существует предположение, что его антидепрессивный эффект связан с усилением центральных дофаминергических и норадренергических влияний, которые обусловлены торможением обратного нейронального захвата дофамина и норадреналина соответствующими пресинаптическими нервными окончаниями.

В организме бупропион метаболизируется с образованием активных метаболитов: гидроксибупропиона, трео-гидробупропиона и эритро-гидробупропиона. Прием пищи не влияет на всасывание лекарственной формы препарата пролонгированного действия. Препарат показал хорошие результаты при лечении депрессии как легкой и средней степени тяжести, так и при тяжелой форме заболевания. В последнее время его используют в качестве средства для лечения зависимости от табакокурения. Препарат в высоких дозах может вызывать судороги, поэтому в клинической практике нельзя употреблять это средство в суточной дозе выше 450 мг. Таблетки пролонгированного действия нельзя разламывать или измельчать, так как в итоге это также может спровоцировать судороги.

Препарат очень часто вызывает бессонницу, головную боль, сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту и рвоту. Проявления бессонницы уменьшаются при снижении дозы или частоты приема. Не следует принимать препарат перед сном. Препарат не рекомендуют применять лицам, чья профессия требует очень быстрой реакции.

***Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина* (*СИОЗСиН*).** Представителем этой группы антидепрессантов является препарат *венлафаксин*. Венлафаксин представляет собой рацемическую смесь двух активных энантиомеров. Сам препарат и его активный метаболит О-десметилвенлафаксин проявляют выраженные антидепрессивные свойства. Механизм антидепрессивного эффекта связывают с мощным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина и относительно слабым — дофамина. В зависимости от используемой дозы венлафаксин может включать те или иные нейрохимические механизмы. Так, непрямое серотонинергическое действие венлафаксин проявляет в низких дозах — 75–125 мг, при повышении дозы до 225 мг включается норадренергическое, а дальнейшее увеличение дозы до 375 мг приводит к появлению дофаминергического действия. Такой широкий диапазон терапевтических доз выгодно отличает этот препарат от СИОЗС, ограниченный диапазон терапевтических доз которых суживает возможность проявления других нейрохимических эффектов, кроме серотонинергических.

Важным достоинством препарата является отсутствие у него влияния на холин-, гистамин-, α_1-, опиоидные, бензодиазепиновые рецепторы; он не подавляет активность моноаминоксидазы (МАО).

Венлафаксин применяется в основном для лечения большой депрессии. Кроме того, препарат используют для терапии тревожных неврозов различной этиологии.

Венлафаксин вызывает самый выраженный синдром отмены среди других антидепрессантов, а также так называемые «brain zaps» — ощущения головокружения, провала в воздушную яму, прохождения электрического разряда через тело. Во избежание возникновения этих симптомов очень важно снижать дозу постепенно.

Венлафаксин противопоказан беременным женщинам, так как он увеличивает риск выкидыша в два раза.

Если у пациента имеется глаукома, ему следует чаще проходить обследование глазного дна, так как венлафаксин может увеличивать внутриглазное давление.

15.1.3. Ингибиторы моноаминоксидазы

Антидепрессивное действие ингибиторов МАО зависит от ингибирования разновидности моноаминоксидазы подтипа А, в результате чего в тканях мозга повышается содержание биогенных аминов, в основном норадреналина и серотонина (см. рис. 15.1).

Ингибиторы МАО неселективного действия. Эта группа препаратов в настоящее время используется сравнительно редко из-за большого количества побочных реакций. Представителем препаратов этой группы является *ниаламид*.

Ниаламид необратимо и неизбирательно блокирует как МАО-А, так и МАО-Б. Блокада МАО-А приводит к накоплению в тканях мозга серо-

тонина, норадреналина, дофамина, что позитивно сказывается на течении депрессии. Препарат оказывает антидепрессивное и психостимулирующее действие (вызывает возбуждение, бессонницу). За счет выраженного «растормаживающего» действия он эффективен при депрессиях с явлениями стойкого угнетения психических функций.

Препарат обладает большим набором опасных побочных реакций и взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей: понижает АД, возможна ортостатическая гипотензия. Ниаламид может оказывать гепатотоксическое действие. Прием продуктов, в которых имеется тирамин (бананов, бобов сои, пива, дрожжевых экстрактов, дорогих видов сыра, коньяка, шоколада и др.), приводит в сочетании с ниаламидом к гипертензивному кризу (такое взаимодействие получило название «сырный синдром»). Его нельзя сочетать с ингибиторами обратного захвата моноаминов из-за резкого усиления опасных кардиоваскулярных эффектов.

Селективные ингибиторы МАО-А. Представителем этой группы препаратов является селективный ингибитор МАО-А *моклобемид* (см. рис. 15.1).

Механизм действия препарата заключается в селективном ингибировании этого фермента. Тем самым моклобемид снижает метаболизм норадреналина, дофамина и серотонина, что приводит к увеличению внеклеточной концентрации этих нейромедиаторов и, таким образом, к развитию терапевтического эффекта. На МАО-Б в терапевтических дозах практически не влияет. Он улучшает настроение, повышает психомоторную активность пациентов, купирует дисфорию, снижает нервное истощение, заторможенность и способствует повышению концентрации внимания. Кроме того, моклобемид эффективен при купировании симптомов социофобии. Интересно отметить, что, несмотря на то, что сам по себе препарат не обладает седативным эффектом у большинства больных депрессией, он улучшает качество сна уже через несколько дней после начала лечения. По сравнению с ниаламидом антидепрессивная активность моклобемида несколько ниже, и препарат действует менее продолжительно. Моклобемид не влияет на скорость психических реакций. Важным отличием препарата от неселективных ингибиторов МАО является то, что он практически не обладает кардиотоксичностью. Другие побочные эффекты сходны с таковыми у ниаламида, однако менее выражены. Основные опасные взаимодействия с другими лекарствами сходны с таковыми у неселективных ингибиторов МАО.

Оригинальным четырехциклическим антидепрессантом отечественного производства с преимущественным влиянием на МАО-А является *пирлиндол* (Пиразидол). Особенностью механизма его действия является наличие у него способности в высоких дозах частично блокировать обратный захват моноаминов. В этой связи в малых и средних дозах он обладает растормаживающим эффектом, подобно ингибиторам МАО-А, и может применяться при депрессиях с явлениями стойкого угнетения (адинамических и апатических депрессиях). В больших дозах препарат оказывает седативное действие, подобно неселективному ингибитору обратного захвата моноаминов амитриптилину, и может применяться при депрессиях с явлениями ажи-

тации. В отличие от трициклических антидепрессантов, не обладает холиноблокирующими свойствами. Обладает ноотропным эффектом, улучшает когнитивные (познавательные) функции. Поэтому, наряду с лечением депрессий различного генеза, он нашел применение при инволюционной депрессии и в комплексной терапии болезни Альцгеймера.

Препарат не применяют при острых гепатитах и при заболеваниях кроветворной системы.

15.1.4. Активаторы нейронального захвата серотонина клетками мозга и гиппокампом

Представителем этой группы препаратов является *тианептин*. Механизм фармакологического действия этого антидепрессанта заключается том, что он способен повышать обратный нейрональный захват серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. На обмен дофамина и норадреналина в ЦНС влияет относительно слабо. Этот препарат обладает наряду с антидепрессивной активностью анксиолитическими свойствами.

Тианептин обладает разнообразным влиянием на ЦНС: улучшает сниженное настроение и уменьшает соматические симптомы, нормализует поведение, способствует восстановлению нормального физиологического сна, улучшает концентрацию внимания, не оказывает отрицательного влияния на память, не подавляет либидо. Препарат не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

Тианептин обладает высокой биодоступностью при пероральном введении (биодоступность около 99%). В плазме крови препарат находится на 94% в связанном с белками состоянии.

Препарат показан при депрессивных состояниях невротического и реактивного происхождения; тревожно-депрессивных состояниях с соматическими жалобами; тревожно-депрессивных состояниях у больных хроническим алкоголизмом.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты не носят угрожающего жизни характера и возникают редко.

15.1.5. Препараты преимущественно с рецепторным механизмом действия

Группа норадренергических специфических серотонинергических антидепрессантов отличается от традиционных антидепрессантов, реализующих свой эффект через механизмы ингибиторов МАО и блокады обратного захвата моноаминов. Действие норадренергических специфических серотонинергических антидепрессантов заключается в реализации антидепрессивного действия через рецепторный аппарат норадреналин- и серотонинергических структур головного мозга. Представителем этой группы препаратов является *миртазапин*. Механизм его действия состоит в блокаде пресинаптических α_2-адренорецепторов в адренергических рецепторах, что увеличивает выделение норадреналина в синаптическую щель. Препарат также блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы в серо-

тонинергических синапсах, увеличивая выброс серотонина. При этом он одновременно блокирует 5-HT_2- и 5-HT_3-постсинаптические серотонинергические рецепторы, в результате чего выделившийся серотонин возбуждает только 5-HT_1-серотониновые рецепторы, в чем и заключается специфичность его серотонинергического антидепрессивного эффекта.

Миртазапин также блокирует и центральные H_1-гистаминовые рецепторы, что вызывает седативное действие. Препарат предназначен для применения при эндогенных депрессиях, ангедонии, психомоторной заторможенности, нарушениях сна (в виде ранних пробуждений). По эффективности при этих показаниях он превосходит трициклические антидепрессанты. Антидепрессивный эффект миртазапина развивается через 1–2 недели от начала приема препарата.

Его характерными побочными эффектами являются: повышение аппетита и прибавка массы тела, связанная с задержкой жидкости; чрезмерный седативный эффект; апатия; подергивание мышц. Кроме того, сравнительно редко возникают гипотензия, агранулоцитоз, лейкопения; возможен синдром отмены. В целом препарат хорошо переносится.

Пациента с непереносимостью лактозы следует проинформировать, что препарат содержит ее в составе наполнителей. Миртазапин надо применять с осторожностью при гиперплазии предстательной железы, острой закрытоугольной глаукоме и повышенном внутриглазном давлении, сахарном диабете.

Таблица 15.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Ниаламид (*Nialamidum*)	Нуредал	Таблетки (драже) по 0,025 г	Препарат принимают строго по назначению врача, как указано в рецепте: после еды в первой половине дня. Не принимать пропущенную дозу одновременно с очередной дозой. Следует предупредить пациента об опасности приема ниаламида с продуктами, в которых содержится тирамин и другие сосудосуживающие вещества (некоторые виды сыра, коньяка, шоколада, копченой рыбы, маринады, соевые бобы, дрожжевые экстракты и др.)
Моклобемид (*Moclobemidum*)	Аурорикс	Таблетки по 0,15 и 0,3 г	Препарат принимают строго по назначению врача, как указано в рецепте: после еды в первой половине дня. Не принимать пропущенную дозу одновременно с очередной дозой

Продолжение табл. 15.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Амитриптилин (*Amitriptylinum*)	Амизол Триптизол	Таблетки по 0,025 г Ампулы по 2 мл (20 мг) 1% р-ра	Амитриптилин принимают внутрь после еды строго по назначению врача. Не принимать пропущенную дозу одновременно с очередной дозой. В дополнение следует порекомендовать купить препараты рибофлавина. Если в рецепте одновременно прописаны необратимые ингибиторы МАО, следует обратить внимание на опасную несовместимость и порекомендовать обратиться к врачу
Мапротилин (*Maprotilinum*)	Людиомил	Драже по 0,01, 0,025 и 0,05 г. Ампулы по 2 мл (25 мг) 1,25% р-ра	Препарат принимают строго по назначению врача, как указано в рецепте: после еды в первой половине дня. Не принимать пропущенную дозу одновременно с очередной дозой. Предупредите пациента, что таблетки надо проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Не рекомендуются в период лечения занятия деятельностью, требующей быстрой реакции, и употребление алкогольных напитков. Следует следить при длительном лечении за зубами, так как препарат вызывает кариес. Отмена препарата производится постепенно. После терапии ингибиторами МАО следует сделать перерыв 14 дней
Тианептин (*Tianeptinum*)	Коаксил	Таблетки по 0,0125 г, покрытые оболочкой	Препарат назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки за 30–40 мин до еды. Пациентам старше 70 лет, а также больным с почечной недостаточностью следует снизить дозу до 2 таблеток в день
Пароксетин (*Paroxetinum*)	Паксил	Таблетки по 0,02 и 0,03 г	Назначают однократно утром или вечером независимо от приема пищи. При лечении препаратом не допускается употребление алкоголя. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, работа которых требует быстрой реакции

Окончание табл. 15.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Миртазапин (*Mirtazapinum*)	Ремерон	Таблетки по 0,015, 0,03, 0,045 г	Принимают внутрь перед едой по назначению врача. При появлении симптомов инфекционных заболеваний или изменений картины крови следует немедленно проконсультироваться с врачом

15.2. Антипсихотические средства

Антипсихотические средства (нейролептики) — лекарственные средства, обладающие антипсихотическими свойствами (устраняют бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение) (табл. 15.2).

Психоз представляет собой грубое нарушение психической деятельности, при котором психические реакции больного в корне противоречат реальной ситуации, что проявляется в виде расстройства восприятия реального мира и дезорганизации поведения.

Шизофрения — это психическое расстройство, характеризующееся наличием как продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататоно-гебефренной, аффективной и т. п.), так и негативной (апатия, абулия, алогия, аутизм и т. п.) симптоматики, а также поведенческими и когнитивными нарушениями (памяти, внимания, мышления и др.). Согласно классификации МКБ-10, можно выделить разнообразные подтипы форм шизофрении (параноидная, гебефреническая, кататоническая, недифференцированная, постшизофреническая и другие формы шизофрении).

Принято считать, что одним из ведущих механизмов в возникновении шизофрении является аномально повышенная активность дофаминергических структур лимбической системы головного мозга.

Нейролептики (антипсихотические средства) являются единственным классом психотропных препаратов, проявляющим антипсихотическое действие (устраняют бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и др.) Кроме того, современные нейролептики (арипипразол и др.) позитивно влияют на коррекцию негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений.

По способности вызывать экстрапирамидные нарушения («лекарственный паркинсонизм») нейролептики принято делить на типичные, которые вызывают указанные расстройства, и атипичные, которые их не вызывают. Кроме того, у атипичных нейролептиков отмечено наличие положительного влияния на негативную симптоматику и когнитивные функции. Таким образом, нейролептики можно разделить на типичные и атипичные. Имеется химическая классификация лекарственных средств, в основе которой лежат различия химической структуры антипсихотических средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Фенотиазины и другие трициклические производные:
- С простой алифатической связью: хлорпромазин, левомепромазин, промазин, алимемазин. Обладают умеренным антипсихотическим действием и выраженным седативным эффектом
- С пиперазиновым ядром: трифлуоперазин, френолон, тиопроперазин, перфеназин, прохлорперазин, флуфеназин. Сильно блокируют дофаминовые рецепторы, слабо — адренорецепторы и ацетилхолиновые рецепторы; оказывают отчетливое антипсихотическое и слабо выраженное седативное и антихолинергическое действие; сильно выраженная способность вызывать экстрапирамидные побочные эффекты
- С пиперидиновым ядром: перициазин, пипотиазин, тиоридазин. Обладают средним антипсихотическим действием, умеренно или слабо выраженными экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными эффектами, выраженным антихолинергическим и умеренным седативным действием

— Производные бутирофенона: бенперидол, галоперидол, дроперидол, трифлуперидол. Действие примерно аналогично фенотиазинам с пиперазиновым ядром

— Производные тиоксантена: зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен. Действие примерно аналогично фенотиазинам с пиперидиновым ядром

— Замещенные бензамиды: амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд. Действие аналогично фенотиазинам с пиперидиновым ядром

— Производные дибензодиазепина: кветиапин, клозапин, оланзапин — атипичные нейролептики

— Производные бензизоксазола: рисперидон

— Производные индола: дикарбин, сертиндол, зипрасидон

— Производные пиперазинилхинолинона: арипипразол

Типичные антипсихотические средства — это такие средства, которые вызывают экстрапирамидные расстройства и мало влияют на негативную симптоматику психоза.

Блокада D_2-рецепторов лимбической системы обусловливает антипсихотическое действие этой группы препаратов. Кроме того, блокируя D_2-рецепторы рвотного центра, они оказывают противорвотное действие; при блокаде центра терморегуляции оказывают гипотермический эффект (снижение нормальной температуры тела).

При блокаде D_2-рецепторов возможно развитие экстрапирамидных нарушений в виде «лекарственного паркинсонизма»; при блокаде D_2-рецепторов тубероинфундибулярного пути вызывают гормональные нарушения (гинекомастию, галакторею и др).

Типичные нейролептики обладают рядом вегетотропных эффектов (сухость во рту, тахикардия, нарушение мочеиспускания, ортостатическая

гипотензия и др.), связанных с блокадой периферических адрено-, холино- и гистаминорецепторов.

Нейролептики потенцируют действие средств для наркоза и других средств, угнетающих ЦНС.

15.2.1. Производные фенотиазина

Алифатические производные. Нейролептиком из группы алифатических производных фенотиазина является *хлорпромазин*.

Механизм антипсихотического действия хлорпромазина связывают с блокированием D_2-дофаминовых рецепторов в лимбической системе головного мозга. Хлорпромазин обладает умеренным антипсихотическим эффектом. Механизм седативного действия препарата связывают с блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, а также центральных холинергических и гистаминергических структур. Сила седативного эффекта хлорпромазина — одна из наиболее высоких по сравнению с другими нейролептиками. В этой связи его иногда называют «химической смирительной рубашкой». Препарат оказывает выраженное противорвотное действие за счет блокады D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра. Кроме того, хлорпромазин снижает температуру тела путем блокады дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Препарат обладает способностью уменьшать или устранять повышение АД и другие эффекты, вызванные адреномиметиками (адреналином и т. п.). У пожилых лиц влияние на температуру тела и способность вызвать ортостатический коллапс особенно выражено после 70 лет, поэтому у таких пациентов следует тщательно взвесить соотношение всех рисков и пользы от применения хлорпромазина, прежде чем его назначать. Препарат потенцирует эффекты средств для наркоза и других средств, угнетающих ЦНС.

Хлорпромазин обладает эффектом первого прохождения через печень.

Препарат показан при психомоторном возбуждении и психотических состояниях у больных шизофренией, маниакальном возбуждении при маниакально-депрессивном психозе и других психических заболеваниях различного генеза, сопровождающихся страхом и тревогой, возбуждением, бессонницей; расстройствах настроения при психопатиях; для облегчения состояния абстиненции при алкоголизме и токсикоманиях. Его применяют при неукротимой рвоте, для потенцирования действия анальгетиков при упорных болях; заболеваниях, сопровождающихся повышением мышечного тонуса. Он также используется в анестезиологии в составе литических коктейлей. Применение хлорпромазина часто сопровождается опасным побочным явлением — экстрапирамидными расстройствами («лекарственным паркинсонизмом»), связанными с блокадой D_2-рецепторов в черной субстанции. Препарат вызывает гормональные нарушения (гирсутизм, гинекомастию, нарушение менструального цикла и др.), поскольку блокирует дофаминовые D_2-рецепторы. Таким образом, исключается действие дофамина, ответственного за вы-

свобождение пролактина. При длительном применении может возникнуть злокачественный нейролептический синдром. При систематическом использовании хлорпромазина в больших дозах (до 1,5 г в сутки) развивается холестатическая желтуха. Препарат обладает большим количеством вегетотропных эффектов, связанных с блокадой периферических гистамино-, холино- и адренорецепторов, что вызывает запоры, тахиаритмии, снижение АД, расслабление матки, затруднение мочеиспускания, спазм аккомодации и расширение зрачка. В этой связи хлорпромазин противопоказан при глаукоме, аденоме предстательной железы, гипотонии, запорах и т. д.

Препарат обладает раздражающим действием, поэтому при работе с хлорпромазином следует избегать попадания препарата на кожу и слизистые оболочки. Хлорпромазин отпускается только по рецепту.

При внутривенном введении высшая разовая доза (ВРД) составляет 0,1 г, суточная — 0,25 г, при внутримышечном введении 0,15 и 1 г соответственно.

Левомепромазин по фармакологическим свойствам и механизму действия близок к хлорпромазину. Важным отличием левомепромазина от хлорпромазина является наличие у первого некоторой антидепрессивной активности.

Пиперазиновые производные. Для этой группы препаратов характерна самая высокая антипсихотическая активность по сравнению с другими производными фенотиазина. Представитель этой группы трифлуоперазин — одно из наиболее мощных антипсихотических средств с умеренным активирующим (энергизирующим) эффектом. В высоких дозах оказывает умеренное седативное действие. Обладает высоким аффинитетом к D_2-рецепторам. В отличие от хлорпромазина, существенно не влияет на АД, поскольку его адренолитические свойства выражены слабо. Препарат обладает слабым гистамино-, холиноблокирующим действием и потенцирующим эффектом при комбинированном применении со снотворными, наркозными и другими средствами, угнетающими ЦНС. Остальные фармакодинамические эффекты сходны с эффектами хлорпромазина.

Препарат применяется при психотических расстройствах, включая шизофрению. В отношении позитивной симптоматики более эффективен, чем хлорпромазин. В малых дозах применяется при неврозах с преобладанием тревоги и страха. Эффективен для симптоматического лечения тошноты и рвоты. В начальной стадии лечения возможна повышенная сонливость.

Флуфеназин также относится в пиперазиновым производным и по многим фармакологическим свойствам сходен с трифлуоперазином. Он менее эффективен в отношении бредовых и галлюцинаторных расстройств.

Практический интерес представляет флуфеназина деканоат (Модитен депо) — пролонгированная форма флуфеназина, полученная путем его этерификации остатком капроновой кислоты. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора препарата действующее

вещество постепенно высвобождается и обеспечивает лечебный эффект в течение 1–2 недель и более. Данный препарат обеспечивает высокую комплаентность и стабильную концентрацию действующего вещества в сыворотке крови. Препарат применяется при хронических формах шизофрении, хронических психозах, депрессивно-ипохондрических состояниях, невротических состояниях, сопровождающихся страхом, напряжением.

Пиперидиновые производные. Препараты, относящиеся к пиперидиновым производным, характеризуются умеренной антипсихотической активностью и слабо выраженной по сравнению с хлорпромазином способностью вызывать экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные побочные эффекты. В спектре их фармакологической активности присутствует, кроме антипсихотического, умеренный седативный эффект. Они обладают отчетливой холиноблокирующей активностью, не вызывают сонливости.

Представителями этой группы препаратов являются *пипотиазин* и *тиоридазин*.

Психотропные эффекты пипотиазина носят дозозависимый характер. Так, в низких дозах он блокирует пресинаптические дофаминовые D_2-рецепторы, что приводит к усилению выброса дофамина в синаптическую щель и облегчает дофаминергическую передачу. Это в конечном итоге приводит к активирующему эффекту. Применение препарата в больших дозах, наоборот, приводит к блокаде постсинаптических D_2-рецепторов, что уменьшает дофаминергическую передачу в лимбической системе и обусловливает наступление антибредового и антигаллюцинаторного эффекта.

В связи с меньшей частотой развития побочных эффектов у препаратов этой подгруппы по сравнению с другими производными фенотиазина пиперидиновые производные особенно интересны для применения у пациентов пожилого возраста.

При употреблении препарата в высоких дозах возможны кардиотоксические эффекты и дегенерация сетчатки.

15.2.2. Производные бутирофенона

Производные бутирофенона обладают мощным антипсихотическим действием, превосходящим активность фенотиазиновых производных в 50–100 раз. Механизм антипсихотического действия препарата связан с блокадой D_2-рецепторов лимбической системы. Кроме того, в спектре фармакологической активности бутирофенонов присутствуют седативное и противорвотное действия. Они не имеют холиноблокирующих свойств, незначительно блокируют периферические α-адренорецепторы, поэтому практически не вызывают снижения АД. Препараты этой группы вызывают экстрапирамидные нарушения и поэтому относятся к «типичным» нейролептикам.

Представителями данной группы препаратов являются галоперидол и дроперидол. *Галоперидол* в таблетках применяется по тем же показаниям, что и хлопромазин. Инъекционная форма препарата может быть ис-

пользована в качестве активного антипсихотического препарата с седативным эффектом для купирования психомоторного возбуждения. Препарат эффективен у больных, резистентных к другим нейролептическим средствам.

Дроперидол оказывает сильное, но кратковременное антипсихотическое действие, поэтому его 0,25% раствор нашел применение для купирования острых приступов психомоторного возбуждения, в том числе в экстренных случаях. Кроме того, в комбинации с наркотическим анальгетиком фентанилом дроперидол используется для потенцирования действия анальгетика для нейролептанальгезии. Готовый комбинированный инъекционный препарат фентанила с дроперидолом выпускается фармацевтической промышленностью под названием «Таламонал».

15.2.3. Производные тиоксантена

Хлорпротиксен по спектру фармакологических свойств близок к хлорпромазину. Так, он проявляет седативное действие, потенцирует эффекты наркозных, снотворных средств, наркотических анальгетиков, обладает значительной противорвотной активностью, адреноблокирующими, холиноблокирующими свойствами. Вместе с тем хлорпротиксен уступает хлорпромазину по выраженности антипсихотического действия. Отличием хлорпротиксена от хлорпромазина является наличие у хлорпротиксена слабой антидепрессивной активности. Он лучше переносится и вызывает меньше экстрапирамидных расстройств.

Атипичные антипсихотические средства. Эти препараты в отличие от «типичных» нейролептиков гораздо реже и в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения. Это достигается за счет механизмов действия этих средств, связанных с преимущественным влиянием на D_4- и серотонинергические структуры. В отличие от типичных нейролептиков, на D_2- рецепторы они влияют слабо.

К «атипичным» нейролептикам относятся препараты различных химических групп.

15.2.4. Производные замещенных бензамидов

К этой группе препаратов относятся сульпирид, амисульприд. Механизм действия *амисульприда* связан с избирательной блокадой D_2- и D_3-дофаминергических рецепторов ЦНС. Препарат не обладает сродством к D_1-, D_4- и D_5-рецепторам. Отличается от типичных и атипичных нейролептиков отсутствием блокирующего эффекта на H_1-гистамино-, серотонино-, холино-, α-адренорецепторы. В малых дозах препарат блокирует преимущественно пресинаптические D_2/D_3-рецепторы, что приводит к высвобождению дофамина и, как следствие, к развитию дезингибирующего эффекта. Эти дозы положительно влияют на негативную симптоматику при шизофрении, однако могут не устранять позитивную симптоматику. Увеличение дозы позволяет блокировать постсинаптические D_2-рецепторы

лимбической системы и приводит к развитию антипсихотического эффекта. При этом не отмечается серьезных экстрапирамидных нарушений. Нейролептический эффект сочетается у препарата с антидепрессивным и психостимулирующим компонентами.

Препарат демонстрирует достаточный уровень безопасности в диапазоне стандартных доз. Наиболее частыми побочными эффектами являются бессонница, возбуждение, тревога. Препарат вызывает увеличение секреции пролактина, которая не зависит от дозы. Обусловленная им галакторея, гинекомастия, аменорея и другие гормональные расстройства проходят после отмены лекарственного средства.

Сульпирид обладает сходными свойствами с амисульпридом. В комплексной терапии он применяется при психосоматической симптоматике, в частности при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

15.2.5. Производные дибензодиазепина

К этой группе препаратов относятся клозапин, оланзапин и др.

Клозапин был первым нейролептиком, который практически не вызывал экстрапирамидных расстройств. Он проявляет отчетливые антипсихотические свойства, которые сочетаются с седативным действием. Кроме влияния на позитивную симптоматику, он способен уменьшать и негативную симптоматику у больных шизофренией. На рецепторном уровне механизм фармакологического действия препарата реализуется через блокаду в основном дофаминовых D_4-рецепторов, а также в некоторой степени через блокаду серотониновых 5-HT_2A-рецепторов, М-холино- и α-адренорецепторов головного мозга. Таким образом, препарат мало воздействует на D_2-рецепторы, что объясняет отсутствие у него выраженных экстрапирамидных расстройств.

Клозапин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, после всасывания быстро распределяется, легко проникает через ГЭБ. С белками плазмы крови связывается на 95%. В печени инактивируется до неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет примерно 12 ч.

Препарат показан для лечения всех форм шизофрении, маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза.

Опасным побочным эффектом клозапина, который часто препятствует дальнейшему применению препарата, является гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза).

Препарат отпускается только по рецепту врача.

15.2.6. Производные бензизоксазола

Представителем этой группы препаратов является *рисперидон*. На рецепторном уровне механизм фармакологического действия препарата реализуется главным образом через селективную блокаду центральных серотониновых 5-HT_2A-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов. Он также в значительно меньшей степени блокирует α-адренорецеп-

торы и гистаминовые H_1-рецепторы. Отличительным свойством рисперидона является практически полное отсутствие у него влияния на М-холинорецепторы. Возможно поэтому он чаще, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные расстройства. Несмотря на то, что рисперидон является мощным антагонистом D_2-рецепторов, он в меньшей степени, чем типичные нейролептики вызывает экстрапирамидные расстройства. По-видимому, такой феномен можно объяснить уравновешивающим влиянием на дофаминовые рецепторы его одновременного блокирующего действия на серотониновые структуры. Этими нейрофармакологическими особенностями препарата также можно объяснить его менее выраженный каталептогенный эффект и более низкую способность подавлять моторную активность. Препарат отрицательно влияет на гормональный фон, способствуя дозозависимому увеличению секреции пролактина. Это проявляется гинекомастией, нарушением менструального цикла и т. п.

Поскольку рисперидон метаболизируется в печени на изоферменте CYP2D6 системы P 450, при отмене индукторов ферментов печени, например карбамазепина, следует пересмотреть режим дозирования препарата в сторону уменьшения дозы. Препарат показан для лечения шизофрении и других состояний с выраженной психотической симптоматикой (бред, галлюцинации и т. п.). За счет констиляционных взаимодействий между центральными 5-HT_2A- и дофаминовыми D_2-рецепторами он эффективен при негативной симптоматике и аффективных расстройствах.

Препарат отпускается только по рецепту врача. Если в аптеке образовалась дефектура по препарату рисперидон, то его можно заменить на фармацевтический аналог Рисполепт.

15.2.7. Производные индола

К производным индола относятся препараты сертиндол, зипрасидон.

Сертиндол является атипичным нейролептиком, производным фенилиндола, селективно воздействующим на лимбическую систему. Нейрофармакологический механизм действия препарата связан с селективной блокадой мезолимбических дофаминергических структур и сбалансированным ингибирующим влиянием на центральные дофаминовые D_2-рецепторы и серотининовые 5-HT_2-рецепторы. Он также блокирует и α_1-адренорецепторы. У препарата нет седативного и антихолинергического действия, что связано с отсутствием у него цетрального H_1-гистамино- и М-холиноблокирующего влияния. Сертиндол не меняет уровень пролактина.

Препарат хорошо адсорбируется из кишечника, его прием не зависит от приема пищи. Пик концентрации в плазме крови достигается на десятый час. Сертиндол на 99,5% связывается с белками плазмы крови, поэтому при назначении других препаратов, имеющих высокую тропность к белкам, могут развиваться побочные эффекты, связанные с вытеснением препарата из депо в больших количествах. Это утверждение может рас-

сматриваться и с другой стороны, что сертиндол может вытеснять из депо другие препараты. Сертиндол метаболизируется в печени при участии цитохромов, поэтому его эффект при одновременном приеме с индукторами (фенитоином, карбамазепином) или ингибиторами ферментов печени (циметидином) может соответственно уменьшаться или увеличиваться.

Показанием к применению препарата является шизофрения, за исключением острых психотических расстройств. Он также может применяться при непереносимости других антипсихотиков.

Наиболее частыми побочными эффектами являются ринит, затруднение носового дыхания. Пожилым лицам из-за риска развития сердечно-сосудистых осложнений назначают более низкие дозы, которые медленно наращиваются от низких до эффективных. Препарат выпускается в таблетках по 4, 12, 16, 22 мг. Отпускается по рецепту.

Зипрасидон по механизму антипсихотического действия сходен с сертиндолом: он блокирует как постсинаптические 5-HT_2A-рецепторы, так и допаминергические D_2-рецепторы. По активности взаимодействия с дофаминергическими рецепторами он превосходит клозапин, оланзапин и кветиапин и сопоставим с рисперидоном. Антипсихотическое действие зипрасидона усиливается благодаря выраженному антагонизму к 5-HT_2C-рецепторам. В спектре фармакологической активности препарата имеется также антидепрессивное и анксиолитическое действие, которое связывают с его стимулирующим влиянием на 5-HT_1A-рецепторы. На М-холинорецепторы препарат влияет слабо, поэтому вероятность развития антихолинергических побочных эффектов (сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания и др.) при его применении крайне невелика. Он также не влияет на H_1-гистаминорецепторы. Препарат обладает слабой α_1-адренолитической активностью, и вследствие этого риск ортостатической гипотензии у него крайне низкий. Важным отличием зипрасидона от других атипичных нейролептиков является отсутствие у него влияния на увеличение массы тела. К преимуществу зипрасидона также относится наличие у него лекарственных форм не только для энтерального, но и парентерального введения, что позволяет применять его внутримышечно при неотложных состояниях (психозах, ажитации и т. п.). При внутримышечном введении биодоступность препарата приближается к 100%. Капсулы для приема внутрь можно применять после купирования острого состояния для дальнейшей поддерживающей терапии без смены препарата. Препарат в инъекциях показан для купирования психомоторного возбуждения. Он эффективен при шизофрении и других психических расстройствах, сопровождающихся как позитивной, так и негативной симптоматикой, а также при аффективных расстройствах. Препарат обладает хорошим спектром безопасности и редко вызывает серьезные побочные реакции (не более 1% случаев). Встречается астенизация, головная боль, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. При внутримышечной инъекции возможно развитие болезненности в месте укола.

Препарат отпускается по рецепту врача.

15.2.8. Производные пиперазинилхинолинона

К этой группе относится *арипипразол*. Предполагаемый механизм антипсихотического действия препарата при шизофрении обусловлен сочетанием частичной агонистической активности в отношении D_2-дофаминовых и 5-HT_1A-серотониновых рецепторов и антагонистической активности в отношении 5-HT_2-серотониновых рецепторов. Для арипипразола также характерна умеренная аффинность к участникам обратного захвата серотонина. Препарат не обладает холинолитической активностью. Механизм частичной аффинности является уникальной возможностью для регулирования дофаминергических влияний в отдельных отделах головного мозга. При избыточной дофаминергической активности в мезокортикальных структурах при психозе (с проявлениями позитивной симптоматики: бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и др.) он, как частичный агонист D_2-рецепторов, снижает избыточные дофаминергические влияния и оказывает антипсихотическое действие. И напротив, при недостаточной активности дофаминергической передачи в мезокортикальном отделе мозга, которая, по современным представлениям, обусловливает негативную симптоматику при шизофрении, арипипразол выступает в качестве агониста дофаминергических структур в этом участке мозга, что клинически проявляется в коррекции негативной симптоматики.

Препарат обладает длительным периодом полувыведения, составляющим около 75 ч. Равновесная концентрация достигает максимума через 14 дней. В этой связи можно предположить, что при длительном приеме препарата может возникнуть кумуляция. Главный метаболит препарата дегидроарипипразол обладает такой же аффинностью к D_2-дофаминовым рецепторам, как и арипипразол. Абсолютная биодоступность таблеток арипипразола составляет 87%, при этом прием пищи не влияет на этот показатель.

Арипипразол применяется для лечения острых маниакальных эпизодов биполярного расстройства I типа и поддерживающей терапии у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод.

Важным отличием арипипразола от других нейролептиков является способность снижать массу тела, в то время как остальные атипичные нейролептики ее увеличивают либо, как зипрасидон, не изменяют. В порядке уменьшения влияния на массу тела атипичные нейролептики можно расположить следующим образом: клозапин вызывает наибольшее увеличение массы тела, значительно меньше увеличивают ее оланзапин и кветиапин; и еще меньше рисперидон и амисульприд, далее сертиндол, зипрасидон не влияет на массу тела, арипипразол часто снижает ее.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к нему или любому его компоненту, а также в возрасте до 18 лет.

При шизофрении доказанная эффективность препарата лежит в диапазоне доз от 10 до 30 мг в сутки. Препарат может вызывать потерю аппетита, тошноту, диспепсию, рвоту, запоры. Иногда отмечался кандидоз слизистой оболочки рта. Следует предупредить пациента, что во время лечения

арипипразолом опасно работать с движущимися механизмами и управлять автомобилем. Кроме того, в последнее время появились сообщения о способности препарата вызывать у некоторых пациентов неконтролируемое поведение, такое как: игромания, компульсивное сексуальное поведение, шопинг, прием пищи с невозможностью контролировать аппетит.

Препарат хранится при температуре от 15 до 30 °С в сухом недоступном для детей месте, отпускается по рецепту. В настоящее время на рынке появились дженерики оригинального препарата Абилифай, поэтому провизор может предложить более дешевую замену, если пациент не может купить дорогой препарат. Однако клиническая изоэфективность оригинальному средству разрешенных для применения в РФ дженериков должна быть подтверждена.

Препараты для лечения аффективных расстройств. Аффективные расстройства — это психические расстройства, сопровождающиеся нарушениями аффекта (внешнего выражения и внутреннего переживания настроения).

Биполярное расстройство относится к аффективным расстройствам.

Это заболевание характеризуется периодической сменой психического состояния больного от маниакального до депрессивного. Различают биполярное расстройство I и II типа. Биполярное расстройство I типа представляет собой чередование развернутых маниакальных эпизодов и больших депрессивных эпизодов. Биполярное расстройство II типа характеризуется чередованием больших депрессивных эпизодов с гипоманиакальными эпизодами (стертые непсихотические формы маниакального эпизода). Циклотимическое расстройство (циклотимия) представляет собой заболевание, проявляющееся хроническим флуктуирующим течением с многочисленными непродолжительными сменяющимися эпизодами гипоманиакальных и субдепрессивных состояний.

Современные подходы к лечению аффективных расстройств базируются на принципах преемственности и сочетании активной купирующей (обрывающей), стабилизирующей и поддерживающей терапии и профилактики рецидивов.

Препараты лития являются средствами первого выбора как для купирующей терапии маниакальных и гипоманиакальных состояний, так и для профилактики биполярного расстройства.

Существенным недостатком наиболее широко применяемого в медицинской практике *лития карбоната* является отсутствие у него инъекционных лекарственных форм. Необходимым условием применения препаратов лития является контроль их концентрации в сыворотке крови с достижением уровня 0,8–1,4 ммоль/л для целей купирования мании и сохранения его концентрации около 0,6–0,8 ммоль/л в дальнейшем. Обычно для достижения такого уровня препаратов в крови необходимо применять лития карбонат по 300–600 мг/сутки.

Препараты лития, особенно при несоблюдении режима дозирования, обладают целым рядом побочных эффектов, таких как тремор, полиурия и другие нарушения почечных функций. При длительном применении лития карбоната возникает феномен «автоматического существования»,

проявляющийся стойким переживанием эмоциональной обезличенности, обедненности эмоционального реагирования.

Препараты лития следует отменять постепенно. Резкая отмена приема препарата грозит быстрым возобновлением рекуррентного течения системного расстройства, более или менее выраженными маниакальными или гипоманиакальными состояниями.

С препаратами лития по эффективности воздействия на мании и предупреждения маниакальных и депрессивных рецедивов при биполярном расстройстве I типа сопоставимы *вальпроаты*.

При биполярном расстройстве II типа, циклотимии, а также при быстрых циклах наиболее оправданым и сопоставимым по эффективности с солями лития является *карбамазепин*. В этом случае карбамазепин назначают в дозе 200–400 мг, а при недостаточности эффекта дозу увеличивают до 1000–1200 мг/сутки.

Таблица 15.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Арипипразол (*Aripiprazolum*)	Абилифай	Таблетки по 0,005, 0,01, 0,015, 0,030 г	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача внутрь независимо от приема пищи. Препарат нельзя принимать лицам до 18 лет. Следует соблюдать осторожность людям, испытывающим повышенные физические нагрузки, перегревание из-за риска гипертермии
Трифлуоперазин (*Trifluoperazinum*)	Трифтазин Стелазин	Таблетки по 0,001, 0,005, 0,01 г 0,2% р-р в ампулах по 1 мл	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача после еды, запивая молоком или достаточным количеством воды. Растворы препарата оказывают раздражающее действие на кожу и слизистые, поэтому следует избегать прямого попадания на кожу
Левомепромазин (*Levomepromazinum*)	Нозинан Тизерцин	Драже по 0,025 г	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача внутрь
Хлорпромазина гидрохлорид (*Chlorpromazini hydrochloridum*)	Аминазин	Драже по 0,025, 0,05 и 0,1 г 2,5% р-р в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача после еды, запивая молоком или водой для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка. Препарат не рекомендуется применять лицам, работа которых требует повышенного внимания и остроты зрения.

Окончание табл. 15.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			Не рекомендуется одновременный прием алкогольных напитков и других средств, вызывающих угнетение ЦНС
Хлорпротиксен (*Chlorprothixenum*)	Труксал	Таблетки по 0,005–0,05 г	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача внутрь. Бо́льшую часть дозы назначают на ночь
Галоперидол (*Haloperidolum*)	Галдол Галофен Транкодол	Таблетки по 0,001, 0,0015–0,005 и 0,01 г Раствор в ампулах по 1 мл (5 мг)	Максимальная доза галоперидола 30–40 мг в сутки. Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача внутрь за 30–40 мин до еды, запивая стаканом воды или сока (яблочного, апельсинового, томатного). Нельзя запивать галоперидол чаем или кофе в связи с осаждением в желудке. При появлении признаков раздражения слизистой желудка препарат принимают после еды. Если пациент пропустил прием очередной дозы препарата, то он должен принять ее как можно скорее. Оставшиеся дозы на этот день следует принять через равные интервалы времени; нельзя принимать двойные дозы. При повышенной температуре окружающей среды (приеме ванны, жаркой погоде, выполнении физических упражнений и др.) и приеме препарата возможно возникновение теплового удара
Пимозид (*Pimozidum*)	Орап	Таблетки по 0,001 и 0,004 г	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача за 30–40 мин до еды, запивая большим количеством воды. Во время лечения следует избегать употребления алкогольных напитков и средств, угнетающих ЦНС. Препарат замедляет реакцию. Пропущенную дозу принимают как можно скорее, оставшиеся дозы на этот день принимают по схеме с обычными интервалами, не следует принимать двойные дозы
Клозапин (*Clozapinum*)	Азалептин Лепонекс	Таблетки по 0,025 и 0,1 г Ампулы по 2 мл 2,5% р-ра	Препарат принимают строго в соответствии с рекомендациями врача после еды 2–3 раза в день. При лечении клозапином необходим периодический контроль картины крови

15.3. Анксиолитические средства

Анксиолитические средства (от лат. *anxietas* — тревожное состояние, страх + греч. *lytikos* — способный растворять, ослабляющий), или транквилизаторы (от лат. *tranquillare* — спокойствие, покой) — это лекарственные средства, устраняющие чувство страха непсихотического происхождения, тревогу, эмоциональную напряженность.

Отрицательные эмоции (страх, тревога и др.) могут возникать как ответная реакция на чрезмерные внешние раздражители (сильный стресс, угроза жизни, смерть близких и др.) и носят приспособительный характер. Однако в случае, когда величина отрицательных эмоций превышает компенсаторные возможности организма, возможно развитие патологических состояний, которые затрагивают не только психическую, но в ряде случаев и соматическую сферу. Теоретическое и экспериментальное подтверждение срыва нервной деятельности при неврозах и других патологических состояниях ЦНС обосновал академик И.П. Павлов.

В практической медицине встречаются также нарушения в эмоциональной сфере, обусловленные эндогенными психическими заболеваниями. Наиболее часто возникают различные тревожные расстройства. Для устранения отрицательных эмоций применяют различные по химическому составу группы анксиолитических средств (табл. 15.3).

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Производные бензодиазепина: диазепам, феназепам, хлордиазепоксид, клоназепам, лоразепам и др.
— Триазолобензодиазепины: алпразолам, триазолам
— Производные азапирона: буспирон
— Карбаминовые эфиры замещенного пропандиола: мепробамат
— Производные дифенилметана: бенактизин
— Производные 2-меркаптобензимидазола: фабомотизол, афобазол
— Производные γ-аминомасляной кислоты: фенибут

15.3.1. Производные бензодиазепина

Бензодиазепины оказывают отчетливое анксиолитическое (транквилизирующее) действие. Кроме того, в спектре фармакологической активности ряда препаратов имеются седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действия. Эти средства замедляют скорость психических и двигательных реакций, обладают гипотермическим действием, потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС (наркозных, снотворных и др.), и проявляют антагонизм к психостимуляторам.

Механизм анксиолитического действия бензодиазепинов реализуется за счет модуляции бензодиазепином через чувствительные к нему аллостерические центры ГАМК$_A$-рецепторов, усиления ГАМК-ергического торможения в ЦНС. Этим модулирующим эффектом бензодиазепины отличаются от барбитуратов, которые напрямую возбуждают рецепторы. Более

детально механизм действия бензодиазепинов выглядит следующим образом: бензодиазепин связывается со специфическим аллостерическим модулирующим участком ГАМК$_A$-рецептора, отличным от участка связывания с ГАМК, что приводит к конформационным изменениям ГАМК$_A$-рецептора, и повышению его чувствительности к ГАМК и, как следствие, к увеличению частоты открытия хлорных каналов. Последнее способствует большему поступлению ионов хлора в клетку, в результате чего возникает гиперполяризация, приводящая к торможению нейрональной активности. Следует отметить, что ГАМК$_A$-рецептор представляет собой гетеромерный белковый комплекс, состоящий из пяти субъединиц, наиболее распространенная комбинация которых — две α, две β и одна γ ($\alpha_2\beta_2\gamma$). Бензодиазепины связываются с чувствительными к ним аллостерическими участками, находящимися между α- и γ-субъединицами (см. рис. 15.2). В свою очередь, у каждой субъединицы есть множество подтипов (α_{1-6}, β_{1-3}, γ_{1-3} и др.). Такое различие в подтипах рецепторов может отражаться на преобладании в спектре фармакологической активности бензодиазепинов либо анксиолитических, либо снотворных свойств. Так, у бензодиазепинов с высоким аффинитетом к α_1-субъединице преимущественно выражено гипнотическое действие, в то время как бензодиазепины с более высоким сродством к α_2- и/или α_3-субъединицам отчетливо проявляют преобладание анксиолитического эффекта.

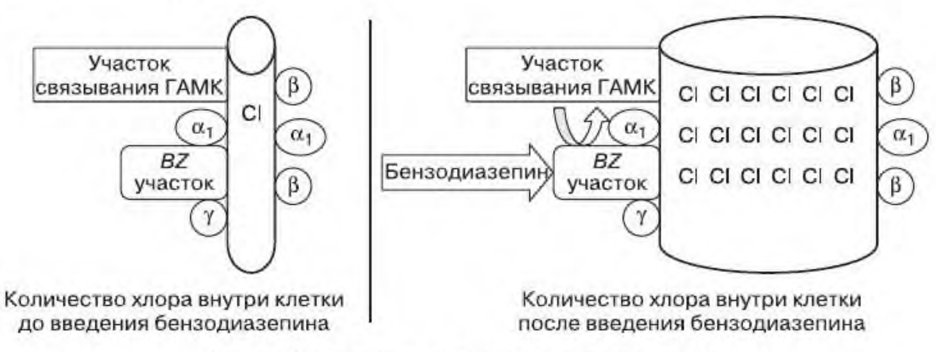


Рис. 15.2. Механизм действия бензодеазепинов:
Cl — ионы хлора; *ГАМК* — γ-аминомасляная кислота; *BZ участок* — аллостерический участок связывания бензодиазепинов; пентамерный комплекс ГАМК$_A$, состоящий из двух α_1-, двух β- и одной γ-субъединиц

Основные фармакологические эффекты бензодиазепинов имеют тесную связь с определенными структурами ЦНС. Анксиолитический эффект является результатом тормозного действия бензодиазепинов на лимбическую систему. Клинически этот эффект проявляется снижением страха, тревоги, эмоциональной напряженности. Препаратами с преобладанием анксиолитических свойств являются феназепам, диазепам, лоразепам, алпразоламб и др. По выраженности анксиолитического эффекта в порядке убывания бензодиазепины можно расположить следующим образом: феназепам → диазепам → хлордизепоксид → медазепам.

Выраженным анксиолитическим действием обладают феназепам (по анксиолитической активности превосходит многие бензодиазепины, в том числе диазепам), диазепам, лоразепам, алпразолам и др. Умеренно выражено анксиолитическое действие у хлордиазепоксида, клобазама, оксазепама и др.

Седативный и снотворный эффекты бензодиазепинов связаны с тормозным эффектом этой группы препаратов в области ретикулярной формации ствола головного мозга и неспецифических ядер таламуса и гипоталамуса. Клинически седативное (успокаивающее) действие выражается снижением психомоторной возбудимости, дневной активности, а также замедлением скорости реакции и концентрации внимания. Умеренным снотворным действием наряду с анксиолитическими свойствами обладает алпразолам. Выраженным снотворным действием обладают нитразепам, флунитразепам и др., использующиеся преимущественно как снотворные средства.

Противосудорожное действие обусловлено в основном влиянием на гиппокамп. Противоэпилептическое действие связано со способностью этих препаратов подавлять эпилептогенные очаги возбуждения через ГАМК$_A$-рецепторный комплекс, а также через потенциалзависимые натриевые каналы (см. гл. 12 «Противоэпилептические средства»). Выраженными противосудорожными и противоэпилептическими свойствами обладают диазепам, клоназепам.

Центральные эффекты бензодиазепинов напрямую зависят от дозы и меняются по мере ее увеличения в следующем порядке: противосудорожный, анксиолитический, легкая седация, уменьшение концентрации внимания, интеллектуальное торможение, амнезия, глубокая седация, релаксация, сон.

Бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ при приеме *per os*. На всасывание бензодиазепинов влияют липофильность (увеличивает), pH (снижение pH уменьшает), путь введения (в/м хуже *per os*, за исключением лоразепама и мидазолама).

Бензодиазепины и их метаболиты характеризуются высокой степенью связывания с белками крови, хорошо проходят через биологические барьеры, включая ГЭБ. В процессе метаболизма у многих бензодиазепинов образуются активные метаболиты, которые в ряде случаев определяют длительность терапевтического эффекта препарата. Так, $T_{1/2}$ десметилдиазепама (активный метаболит хлордиазепоксида и диазепама) составляет 40–200 ч, что значительно превышает $T_{1/2}$ исходных лекарственных средств. Бензодиазепины и их метаболиты выводятся главным образом через почки.

Показаниями к применению бензодиазепинов являются различные невротические и неврозоподобные состояния, которые сопровождаются страхом, тревогой. Кроме того, бензодиазепины применяются для премедикации перед хирургическими операциями и для введения в наркоз.

Бензодиазепины обладают рядом побочных эффектов. Основными их побочными эффектами являются гиперседация, миорелаксация, нарушение внимания и координации движений. Кроме того, для бензодиазепинов,

даже в малых дозах, характерна «поведенческая токсичность» — легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, выявляемое при нейропсихологическом тестировании. При приеме бензодиазепинов могут возникнуть «парадоксальные» реакции —возбужденное состояние в виде усиления агрессивности, ажитации, нарушения сна. Парадоксальные явления, как правило, проходят самостоятельно или после снижения дозы. При парентеральном введении ряд препаратов (диазепам, мидазолам и др.) может вызвать амнезию.

Головная боль характерна для высоких доз диазепама. При этом не имеет значения, принимает ли пациент импортный препарат Диазепам или его отечественный аналог Сибазон.

Бензодиазепины различаются по выраженности седативного, снотворного и миорелаксирующего эффектов. На этом основании принято делить транквилизаторы на «дневные» и «ночные». У дневных транквилизаторов, например у медазепама, эти побочные эффекты выражены в минимальной степени. Поэтому их можно применять в дневное время (отсюда и название «дневные» транквилизаторы).

У «ночных» транквилизаторов, например у диазепама и феназепама, эти побочные эффекты выражены в максимальной степени. В дневное время они могут вызывать избыточную, иногда ненужную седацию и замедляют скорость реакции.

Такие побочные эффекты при приеме бензодиазепинов, как сонливость, головная боль, нарушение памяти, внимания, координации движений особенно отчетливо проявляются у лиц пожилого возраста.

Диазепам, возможно, повышает риск тератогенного действия, поэтому при беременности его можно принимать, только оценивая соотношение риск/польза. Бензодиазепины проникают в грудное молоко и могут вызвать у младенца опасное угнетение ЦНС. Следствием этого угнетения могут также стать трудности с кормлением, и, как результат, потеря массы тела у ребенка.

Препараты этой группы потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС: наркотических анальгетиков, алкоголя и др.

Бензодиазепины вызывают лекарственную зависимость. Скорость развития зависимости увеличивается при применении высоких доз. Их не следует принимать более 2–3 недель. При длительном применении также может отмечаться привыкание.

При отравлении бензодиазепинами рекомендуется специфический антагонист — флумазенил.

Из-за того, что бензодиазепины обладают рядом серьезных побочных эффектов, в последнее время активно изучается возможность изыскания других более безопасных транквилизаторов.

15.3.2. Триазолобензодиазепины

К этой группе относится препарат *алпразолам* (Ксанакс). Алпразолам обладает выраженным анксиолитическим действием. Характерной особенностью этой группы препаратов является наличие в спектре их фар-

макологической активности снотворного действия. В этой связи другие производные триазолобензодиазепинов *триазолам*, *мидазолам* применяются только в качестве снотворных. При применении алпразолама отмечается уменьшение эмоционального напряжения, ослабление симптомов тревоги и страха. Выраженная анксиолитическая активность препарата сочетается с умеренным снотворным эффектом. В результате уменьшается период засыпания, увеличивается продолжительность сна, снижается количество ночных пробуждений. Такой эффект препарата связан с уменьшением влияния эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей на засыпание. Очевидно, снотворный эффект алпразолама связан с угнетением активности ретикулярной формации. Важной особенностью препарата является практическое отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему и дыхание. Однако при комбинации препарата с клозапином возможно большее угнетение дыхания. Препарат активно метаболизируется в печени с образованием активного α-гидроксильного метаболита.

Алпразолам применяется при невротических и неврозоподобных состояниях с проявлениями тревоги, включая тревожные состояния при депрессии. Он также применяется при панических расстройствах. В процессе лечения препаратом категорически запрещено употребление алкоголя. Режим дозирования определяется возрастом, употреблением других психоактивных веществ, одновременным приемом ингибиторов и индукторов печени, алкоголизмом и должен корректироваться. Наиболее чувствительны к препарату лица, ранее не принимавшие психотропные средства (если ранее пациент принимал антидепрессанты, анксиолитики или страдает алкоголизмом, дозу увеличивают). Дети, особенно в младшем возрасте, наиболее восприимчивы к угнетающему действию алпразолама на ЦНС.

15.3.3. Производные азапирона

Буспирон отличается от других анксиолитиков по механизму действия и ряду фармакологических свойств.

Механизм действия препарата связан с влиянием на серотонин- и дофаминергические структуры. Он селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга, а также является частичным агонистом серотониновых 5-HT_1A-рецепторов. В отличие от классических анксиолитиков, буспирон не оказывает противоэпилептического, снотворного, седативного и миорелаксирующего действия. Недостатком препарата является то обстоятельство, что его анксиолитический эффект проявляется только через 2 недели от начала приема. По силе анксиолитического действия он близок к бензодиазепинам.

В отличие от бензодиазепинов, препарат не влияет на психомоторные функции. Он не вызывает лекарственную зависимость и синдром «отмены», к нему не развивается толерантность. Препарат отличается большой широтой терапевтического действия и безопасностью применения.

Применяется при генерализованных тревожных и панических состояниях, вегетативной дисфункции. Может также применяться в качестве

вспомогательного средства при терапии абстинентного синдрома, депрессивных состояний и при алкоголизме. Нельзя применять при тяжелых формах почечной и печеночной недостаточности.

15.3.4. Карбаминовые эфиры замещенного пропандиола

К этой группе относится препарат *мепробамат*. Препарат обладает низкой анксиолитической активностью, поэтому в настоящее время практически не используется.

Механизм анксиолитического действия мепробамата связан с угнетающим влиянием на различные отделы ЦНС, включая таламус и лимбическую систему, что отличает его от безодиазепинов и препаратов с холиноблокирующим действием.

Мепробамат обладает миорелаксирующим эффектом, что объясняется его тормозным влиянием на передачу возбуждения в области вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга, таламуса и гипоталамуса, а также вызывает сонливость, поэтому его не следует применять у лиц, чья профессия требует высокой скорости реакции. Препарат применяется при неврозах и неврозоподобных состояниях. В связи с мягким психотропным действием он может использоваться в качестве успокаивающего средства в предменструальном и климактерическом периоде.

15.3.5. Производные дифенилметана

Представителем этой группы является препарат *бенактизин*. В медицинской практике препарат в настоящее время используется редко, поскольку имеются более эффективные и безопасные современные психотропные средства. Препарат обладает выраженной центральной холиноблокирующей активностью, с чем, очевидно, и связано его седативное действие. В психиатрической и неврологической практике бенактизин в связи с его успокаивающим (транквилизирующим) действием применяется при астенических и невротических реакциях у больных с синдромом тревожного напряжения; при легких фобических и депрессивных состояниях.

В связи с периферическим действием на холинорецепторы препарат вызывает ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочеполовой системы, органов зрения, поэтому он противопоказан при аденоме предстательной железы, запорах, аритмиях, закрытоугольной глаукоме. Из-за выраженного седативного эффекта его нельзя принимать лицам, характер работы которых связан с необходимостью быстрой реакции.

15.3.6. Производные 2-меркаптобензимидазола

Фабомотизол (Афобазол) является отечественным оригинальным селективным анксиолитиком. Особенностью механизма его действия является то, что оно реализуется через блокаду развития потенциалзависимых изменений в ГАМК-рецепторе, то есть не является агонистом бензодиазепи-

новых рецепторов. Фабомотизол также увеличивает биоэнергетический потенциал нервных клеток и оказывает нейропротективное действие. Препарат сочетает в себе анксиолитические (противотревожные) и легкие стимулирующие (активирующие) эффекты. Анксиолитическое действие препарата выражается в уменьшении или устранении чувства тревоги (озабоченности, плохих предчувствий, опасений, раздражительности), напряженности (пугливости, плаксивости, чувства беспокойства, неспособности расслабиться, бессонницы, страха), соматических проявлений тревоги (мышечных, сенсорных, сердечно-сосудистых, дыхательных, желудочно-кишечных симптомов), вегетативных нарушений (сухости во рту, потливости, головокружения), когнитивных расстройств (трудности при концентрации внимания, ослабленная память). В силу наличия у препарата стимулирующего (активирующего) компонента он особенно показан для применения у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. При терапии препаратом следует учитывать, что отчетливый терапевтический эффект от приема развивается только на 5–7-й день лечения, достигая максимума к концу 4-й недели, и сохраняется после окончания терапии в среднем 1–2 недели. В отличие от бензодиазепинов и других транквилизаторов с гипноседативным действием, фабомотизол не вызывает мышечной слабости, сонливости и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память. Он не влияет на вождение автотранспорта и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром «отмены».

После перорального приема фабомотизол хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. В организме фабомотизол подвергается «эффекту первого прохождения» через печень, путем гидроксилирования по ароматическому кольцу бензимидазольного цикла и окисления по морфолиновому фрагменту. Для препарата характерен быстрый перенос из центрального пула (плазмы крови) в периферический (сильно васкуляризованные органы и ткани), то есть интенсивное распределение по хорошо кровоснабжаемым органам. Интенсивная биотрансформация препарата и быстрое распределение из плазмы крови в органы и ткани обусловливают его короткий период полувыведения ($T_{1/2}$), составляющий при приеме внутрь $0{,}82 \pm 0{,}54$ ч. Препарат выводится преимущественно в виде метаболитов с мочой и калом.

Фабомотизол применяется при тревожных состояниях: генерализованных тревожных расстройствах, неврастении, расстройствах адаптации. Детям до 18 лет, беременным и кормящим грудью женщинам не назначают. Применяют после еды по 10 мг 3 раза в день курсом по 2–4 недели. При необходимости, по рекомендации врача, суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 месяцев.

Препарат хорошо переносится и обладает большой широтой терапевтического действия, поэтому отпускается без рецепта.

15.3.7. Производные γ-аминомасляной кислоты

К этой группе препаратов относится *фенибут*. По химической структуре он представляет собой фенильное производное ГАМК и фенилэтиламина.

По ряду свойств препарат можно отнести к транквилизаторам. Он проявляет эффекты, свойственные анксиолитикам: уменьшает напряженность, тревогу, страх, улучшает сон; удлиняет и усиливает действие снотворных, наркотических средств. Вместе с тем, в спектре его фармакологической активности имеется ноотропный эффект. Он оказывает также антиагрегантное и антиоксидантное действие.

Механизм анксиолитического действия фенибута связан, по-видимому, с облегчением ГАМК-опосредованной передачи нервных импульсов в ЦНС путем прямого воздействия на ГАМК-ергические рецепторы. Он также улучшает функциональное состояния мозга за счет нормализации метаболизма тканей и положительного влияния на мозговое кровообращение, что проявляется увеличением объемной и линейной скорости мозгового кровотока, уменьшением сопротивления мозговых сосудов, улучшением микроциркуляции. Улучшению микроциркуляции также способствует его антиагрегантное действие.

Фенибут способен снижать вплоть до полного исчезновения чувство тревоги, напряженности, страха и беспокойства. Он нормализует сон и обладает противосудорожным эффектом. Препарат обладает энергизирующим компонентом в спектре фармакологической активности. Этим можно объяснить то, что он уменьшает разнообразные проявления астенизации. Он также корректирует вазовегетативную симптоматику, такую как головная боль, ощущение тяжести в голове, нарушение сна, эмоциональная лабильность, раздражительность. Фенибут при курсовом приеме повышает физическую и умственную работоспособность, улучшает память, психологические показатели, такие как скорость и точность сенсорно-моторных реакций, внимание, память. Важно отметить, что клинически у лиц, страдающих астенизацией, уже с первых дней терапии улучшается самочувствие, повышается мотивационная активность (интерес и инициатива) без седации и возбуждения. Поскольку препарат практически не вызывает угнетения ЦНС, не оказывает расслабляющего действия на мышцы, он перспективен для широкого использования у лиц пожилого возраста.

Препарат обладает большой широтой терапевтического действия и высокой безопасностью применения (отсутствие тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного эффектов и аллергических реакций).

Препарат проникает через ГЭБ в количестве 0,1% от введенной дозы, чего вполне достаточно для оказания надежного анксиолитического эффекта. У лиц молодого и пожилого возраста отмечается повышенная проницаемость ГЭБ для фенибута.

Показаниями для применения фенибута являются астенические и тревожно-невротические состояния, беспокойство, тревога, страх. У лиц пожилого возраста он используется при бессоннице, для профилактики

тревожных состояний, возникающих перед хирургическими вмешательствами и болезненными диагностическими процедурами. Кроме того, фенибут показан при вестибулярных дисфункциях, включая болезнь Меньера, а также для профилактики укачивания при кинетозах. Противоукачивающее действие препарата увеличивается с возрастанием дозы, однако при выраженных проявлениях морской болезни (сопровождающейся рвотой и другими признаками), даже в дозах 750–1000 мг оно малоэффективно.

Обычная доза для взрослых составляет по 250–500 мг 3 раза в день, лечение проводят курсами в течение 2–3 недель. Максимальная разовая доза 750 мг должна быть снижена у детей и пожилых пациентов. Фенибут рекомендуют употреблять после еды.

Несмотря на то, что препарат по спектру фармакологической активности можно отнести к легким «дневным транквилизаторам», практически не влияющим отрицательно на операторскую деятельность человека, всетаки следует воздерживаться от его применения лицам, чья профессия требует повышенного внимания.

Таблица 15.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Буспирон (*Buspironum*)	Спитомин	Таблетки по 5 и 10 мг	Препарат применяется строго в соответствии с рекомендациями врача и под его наблюдением. Не принимайте пропущенную дозу вместе с очередной. Максимальная разовая доза 30 мг, суточная 60 мг
Диазепам (*Diazepamum*)	Сибазон Седуксен	Таблетки по 0,002, 0,005 и 0,01 г	Принимать строго в соответствии с рекомендациями врача. Пожилым лицам доза должна быть рассчитана с учетом возраста. Существует опасность ослабления памяти у таких лиц при длительном применении препарата. Провизор должен предупредить пациента, что особую осторожность при употреблении бензодиазепинов следует соблюдать лицам, имеющим повышенную чувствительность к этой группе препаратов. Длительное (более 3–4 недель) использование бензодиазепинов может привести к развитию толерантности, а также вызвать лекарственную зависимость. Диазепам нельзя принимать лицам, деятельность которых требует повышенной реакции

15.4. Седативные средства

Седативные средства усиливают процессы торможения в ЦНС, применяются главным образом при вегетососудистых дистониях и неврозах.

По определению И.П. Павлова, невроз — «срыв» высшей нервной деятельности, вызванный перенапряжением нервных процессов в коре больших полушарий и действием неадекватных по силе и длительности внешних раздражителей. Срыв нервной деятельности проявляется преобладанием процессов возбуждения в коре головного мозга. Поэтому становится понятным успешное применение препаратов с угнетающим действием на ЦНС, которые усиливают тормозные процессы и приводят их в соответствие с избыточными процессами возбуждения при неврозе.

Среди седативных средств выделяют *препараты брома* и *препараты растительного происхождения*. Седативными свойствами обладают *фенобарбитал, препараты магния*.

Препараты брома обладают умеренным седативным действием. Их применяли при неврастении и других неврозах, повышенной раздражительности. При длительном применении они могут вызвать бромизм. По этой причине сейчас их практически не используют.

Более безопасными являются седативные препараты растительного происхождения. К ним относятся препараты валерианы, пустырника, пиона и др. Они выгодно отличаются от бромидов большой широтой терапевтического действия и безопасностью применения. Эти средства не вызывают привыкания, лекарственной зависимости и синдрома «отмены» даже при длительном применении. В медицинской практике также нашли применение смешанные препараты растительного происхождения в комбинации с фенобарбиталом (в седативных дозах): *корвалол, валокордин* и др. Они хорошо зарекомендовали себя при кардионеврозах (табл. 15.4). Следует помнить, что эти препараты эффективны при лечении болей в сердце, имеющих невротическую природу. Они не эффективны при органических заболеваниях сердца, сопровождающихся болевым синдромом.

Таблица 15.4

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат (*Oleum foliorum Menthae piperitae + Phenobarbitalum + Aethylii bromisovalerianas*)	Корвалол	Таблетки Флаконы-капельницы по 25 и 50 мл	Применяется при неврозах, включая кардионеврозы. Нельзя принимать лицам, чья деятельность требует быстрой реакции

15.5. Психостимуляторы, адаптогены

Психостимуляторами называются лекарственные средства, повышающие психическую и двигательную активность человека. Механизм их стимулирующего действия связан с возбуждающим влиянием на функции головного мозга, главным образом на его кору. Они способны облегчать межнейронную передачу (табл. 15.5). При применении психостимуляторов повышается умственная работоспособность (однако количество ошибок не уменьшается и может даже увеличиваться); увеличиваются скорость рефлексов, физическая выносливость; снижаются усталость, потребность во сне и пище. При применении высоких доз психостимуляторов они проявляют аналептическое действие. Наиболее мощными психостимуляторами являются *производные фенилалкиламина* (*амфетамин*). Недостатком препаратов амфетаминовой группы является наличие выраженного гипертензивного эффекта и других побочных вегетотропных свойств. К ним развивается привыкание и лекарственная зависимость, в связи с чем они редко применяются в медицинских целях. Возможными показаниями к применению амфетамина являются нарколепсия и другие состояния, сопровождающиеся сонливостью, вялостью, повышенной утомляемостью. У 10% пациентов препарат вызывает пародоксальную реакцию — угнетение ЦНС.

Производные сиднонимина (*мезокарб*) уступают амфетаминам по психостимулирующей активности. Вместе с тем у них менее выражены отрицательные влияния на вегетативные функции организма, в частности они в меньшей степени повышают АД. Кроме того, к ним медленнее развивается лекарственная зависимость.

Кофеин является «бытовым» психостимулятором. Он обладает наименьшей психостимулирующей активностью из всех других групп психостимуляторов, но к нему реже развивается лекарственная зависимость.

Механизм действия кофеина реализуется через блокаду фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках. Так как цАМФ является вторичным медиатором, через который осуществляются эффекты различных физиологически активных веществ, прежде всего адреналина, можно констатировать, что накопление цАМФ приводит к адреналиноподобным эффектам (стимуляции ЦНС, усилению сердечной деятельности, учащению пульса, сужению кровеносных сосудов). Сосуды мозга под влиянием кофеина расширяются, в то время как сосуды брюшной полости суживаются. Такой эффект позволяет перераспределить кровь в пользу мозга и на фоне расширения кровеносных сосудов мозга улучшить питание его тканей. Используют препарат как сравнительно мягкий психостимулятор и как средство лечения гипотензии. В больших дозах используется в качестве аналептика (см. гл. 16 «Аналептические средства»). Кроме того, кофеин вместе с анальгетиками входит в состав таблеток «Пиркофен», «Цитрамон» и др., применяемых как болеутоляющие и жаропонижающие средства. При отпуске препаратов, содержащих кофеин, пациента следует проинформировать о следующем:

1. Психостимуляторы повышают АД, вызывают тахикардию и другие отрицательные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы, поэтому они противопоказаны при гипертонической болезни.

2. Препараты стимулирующего действия не следует применять во второй половине дня, так как они могут вызвать бессонницу.

3. Кофеин повышает секрецию желудочного сока, поэтому он может обострять язвенную болезнь желудка и инактивировать кислотонеустойчивые препараты (некоторые пероральные полусинтетические пенициллины).

4. Препараты повышают тревожность, злоупотребление ими вызывает истощение ЦНС.

3. Психостимуляторы противопоказаны при беременности и лактации, а применение кофеина и содержащих его напитков должно быть ограничено, особенно в первом триместре беременности, из-за вероятности эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Адаптогены — лекарственные средства с неспецифическим механизмом действия, повышающие резистентность организма к широкому кругу неблагоприятных воздействий (повышенным физическим нагрузкам, стрессу, радиации, гипоксии и др.).

В настоящее время известно большое количество препаратов, обладающих адаптогенным действием, классификация которых по происхождению приведена ниже.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Препараты растительного происхождения (женьшень, элеутерококк, родиола розовая и др.)

— Препараты животного происхождения (пантокрин)

— Синтетические препараты (дибазол)

— Продукты биотехнологии (биомасса женьшеня, родиолы розовой и др.)

Идеальные адаптогены отвечают следующим требованиям:

- Повышают устойчивость (сопротивляемость организма) к широкому спектру неблагоприятных воздействий (стрессу, физическим нагрузкам, температурным воздействиям, гипоксии и др.).
- Обладают восстановительным (не истощающим) типом действия.
- Проявляют свое действие лишь на фоне неблагоприятных сдвигов в организме.
- С увеличением длительности приема эффект растет.
- Не вызывают привыкания.
- Не вызывают лекарственной зависимости.
- Обладают чрезвычайно низкой острой и хронической токсичностью.
- Обладают высокой эффективностью и безопасностью.

Наиболее полно этим требованиям отвечают препараты растительного происхождения и их биотехнологические симиляры (препараты *женьшеня*, *элеутерококка*, *биотехнологический женьшень*, *родиола розовая* и др.). Эти препараты обладают тонизирующим действием на организм.

В этом плане они выгодно отличаются от психостимуляторов восстановительным типом действия, в то время как стимулирующий эффект психомоторных стимуляторов сопровождается истощением ЦНС и организма в целом (истощающий тип действия). При длительном применении истощающий эффект психомоторных стимуляторов проявляется снижением стимулирующего действия, грубыми нарушениями функций ЦНС, вплоть до развития психоза. При применении адаптогенов тонизирующий эффект, напротив, увеличивается, например у женьшеня он постоянно нарастает в течение 28 дней приема и далее выходит на плато. Адаптогены наиболее отчетливо проявляют свое действие при предъявлении функциональной нагрузки (повышенные физические и умственные нагрузки, стресс и др.), в то время как психостимуляторы расходуют ресурсы организма даже в состоянии покоя. Психостимуляторы повышают умственную и физическую работоспособность, но вместе с тем они снижают резистентность организма к гипоксии, стрессу и ряду других неблагоприятных воздействий, чем отличаются от адаптогенов, повышающих резистентность ко всему комплексу неблагоприятных воздействий за счет неспецифических механизмов адаптогенного действия. К адаптогенам не развивается привыкание и лекарственная зависимость. Препараты хорошо переносятся, обладают чрезвычайно низкой острой и хронической токсичностью. Например, LD_{50} биомассы культуры ткани женьшеня у крыс равно 750 мл/кг.

Вопрос выбора адаптогена зависит от характера воздействия, ради которого применяется препарат. Например, элеутерококк превосходит женьшень при повышенных физических нагрузках. Психостимулирующий эффект у препаратов лимонника выше, чем у других адаптогенов. Родиола розовая активнее женьшеня при гипоксической гипоксии. Дибазол применяют для профилактики при неблагоприятной эпидемиологической ситуации с гриппом.

При применении адаптогенов растительного происхождения (женьшеня, элеутерококка и др.) необходимо учитывать их хронофармакологические особенности: они проявляют отчетливое действие в зимне-весенний период, в то время как летом их эффект без предъявления повышенных функциональных нагрузок может отсутствовать.

Эффективность адаптогенных препаратов растительного и животного происхождения напрямую связана со стандартизацией препаратов. Так, действующие вещества женьшеня — панаксозиды — представлены различными подтипами, обладающими разносторонним воздействием на организм: панаксозид Rg1 оказывает стимулирующий эффект, в то время как панаксозид Rb1 — успокаивающий. В связи с этим настойки препарата с преобладанием в нем панаксозида Rb1 могут усугубить состояние у пациентов с некоторыми видами импотенции из-за седативного компонента.

В последнее время появились биотехнологические препараты женьшеня, родиолы розовой. Они обладают адаптогенным действием, как и исходные лекарственные растения, и могут применяться как их заменители. Препараты биомассы культуры ткани женьшеня отличаются отсутствием

гипертензивного действия. Это позволяет рекомендовать их лицам, страдающим гипертонической болезнью.

Адаптогены, в том числе природного происхождения, обладают рядом побочных эффектов. Препараты с тонизирующим действием могут вызвать повышение АД, бессонницу, тахикардию. Гормональные нарушения могут иметь место при использовании высоких доз средств, содержащих стероидные структуры. Нарушения функций печени, гипотония отмечаются при использовании адаптогенов химического происхождения (дибазол).

Таблица 15.5

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Амфетамин (*Amphetaminum*)	Фенамин	Таблетки по 0,01 г	Применять только по назначению врача и под тщательным врачебным контролем. Вызывает привыкание и зависимость. Высшая разовая доза внутрь 0,01 г, суточная 0,02 г. Во избежание бессонницы амфетамин следует назначать в первую половину дня. Немедленно обратиться к врачу при появлении болей в сердце, головной боли и других побочных реакций
Кофеин (*Coffeinum*)	Кофеин-бензоат натрия	Таблетки по 0,075, 0,1 и 0,2 г Ампулы по 1 и 2 мл 10 и 20% р-ров Шприц-тюбики по 1 мл	Препарат применяют внутрь в таблетках по назначению врача за 30–40 мин до еды. Не следует принимать препарат непосредственно перед сном. Курение ослабляет эффект препарата. Не запивайте препарат молоком, так как это уменьшает эффект на 30%
Мезокарб (*Mesocarbum*)	Сиднокарб	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,025 г	Мезокарб применяется за 30 мин до еды. Во избежание нарушения ночного сна не следует принимать препарат в вечерние часы. Может вызвать зависимость

15.6. Ноотропные средства

Ноотропные средства (от греч. *noos* — ум, разум, мышление и *tropos* — стремление, направление) составляют особую группу нейропсихотропных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью улучшать высшие интегративные функции головного мозга: процессы памяти и обучения, когнитивные функции, нарушенные при различных заболеваниях и агрессивных воздействиях (табл. 15.6).

Причинами расстройств памяти могут быть как функциональные расстройства, так и расстройства органического плана, а также интоксикации химическими соединениями и побочные действия применения лекарственных средств.

Обычно нарушение памяти сочетается с другими нейропсихическими или неврологическими расстройствами, но может быть и единственным или основным проявлением заболевания головного мозга.

1. Гипомнезия — это ослабление памяти, связанное с трудностями запоминания, удержания и воспроизведения тех или иных событий. Частыми причинами этого состояния являются астения, депрессии, органические расстройства.

2. Амнезия (от др.-греч. ἀ — отрицательная частица и μνήμη — память) — потеря памяти. Существует большое разнообразие причин и видов потери памяти:

А. Диссоциативная амнезия — забывание эмоционально значимых травмирующих психику событий. Фактически является охранительной реакцией организма на сверхсильный психологический раздражитель, которая позволяет вытеснить психотравмирующее событие в бессознательное и предохранить мозг от разрушения его функций и даже нарушений архитектоники.

Б. Ретроградная амнезия характеризуется выпадением памяти на предшествующие травме события. Частой причиной ретроградной амнезии является черепно-мозговая травма.

В. Антероградная амнезия характеризуется выпадением памяти на события, которые произошли после воздействия психотравмирущего фактора. Частыми причинами этого вида амнезии являются стресс и черепно-мозговая травма.

Г. Фиксационная амнезия проявляется забыванием текущих событий.

Д. Прогрессирующая амнезия клинически проявляется тем, что события далекого прошлого пациент хорошо помнит, в то время как вспомнить недавние события или события настоящего времени для него представляет большую сложность. Эту закономерность подметил Рибо, указав, что при этом виде амнезии происходит последовательное разрушение памяти от настоящего к прошлому (закон Рибо). Частыми причинами прогрессирующей амнезии являются органические атрофические поражения головного мозга, например болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и др.

Е. Сенильный амнестический синдром представляет собой нарушения памяти в пожилом возрасте, которые встречаются изолированно или в сочетании с другими негрубыми когнитивными расстройствами.

Ж. Транзиторная амнезия связана с нарушением кровотока в сосудах, снабжающих головной мозг.

3. Гипермнезия характеризуется повышенной способностью к запоминанию и воспроизведению каких-либо событий и явлений. Часто больному мешает непроизвольный наплыв воспоминаний из прошлого, которые возникают из-за его способности к повышенному запечатлению и длитель-

ному, часто ненужному, удержанию информации. Частыми причинами возникновения гипермнезии являются пароксизмальные расстройства, гипомании, а также интоксикации психоактивными веществами. Феноменальная память не относится к патологии.

4. Парамнезия — это качественное извращение памяти, выражающееся в ложных воспоминаниях, при которых прошлое смешивается с настоящим, реальные события путаются с вымышленными и т. п. Частыми причинами парамнезий являются различные экзогенные психические расстройства, атеросклероз и др.

Для лечения нарушений высших интегративных функций головного мозга используют различные группы ноотропных средств. Их классификация приведена ниже.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Рацетамы — производные пирролидона: пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

— Производные диметиламиноэтанола: деанола ацеглумат, меклофеноксат

— Производные пиридоксина: пиритинол, биотредин

— Производные и аналоги ГАМК: никотиноил-ГАМК (пикамилон), фенильное производное ГАМК и фенилэтиламина (фенибут), гопантеновая кислота, пантогам, γ-оксибутират кальция (нейробутал)

— Цереброваскулярные средства растительного происхождения: Гинкго Билоба

— Нейропептиды и их аналоги: семакс, церебролизин

— Коферментоподобные средства: идебенон

— Полипептиды и органические композиты: кортексин

— Корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, циннаризин

Основным эффектом препаратов этих фармакологических групп является ноотропный эффект — улучшение высших интегративных функций головного мозга (памяти, когнитивных процессов, умственной работоспособности). Наряду с этим эффектом препараты из разных фармакологических групп могут содержать в спектре своей фармакологической активности свойства, которые положительно сказываются на ноотропном действии и могут дополнять и усиливать его. Наиболее важными дополнительными свойствами ноотропных препаратов являются антигипоксическое, антиоксидантное, сосудорасширяющее, антиагрегационное действия. Кроме того, некоторые ноотропные препараты проявляют противосудорожное действие (пирацетам), могут усиливать эффекты противопаркинсонических средств, оказывать анксиолитическое и психоэнергизирующее действие (Фенибут).

Особенностью фармакологического действия препаратов является их способность проявлять наибольшую активность на фоне патологических изменений, вызванных травмами головного мозга, болезнью Альц-

геймера, умственной отсталостью у детей и другими неблагоприятными экзогенными и эндогенными факторами, нарушающими высшие интегративные функции ЦНС.

Механизм действия ноотропов зависит от свойств каждой из подгрупп препаратов и в ряде случаев до конца не ясен. Вместе с тем достоверно установлено, что ноотропные средства улучшают обмен веществ в мозге и синтез энергетических субстратов за счет повышения синтеза и утилизации АТФ и фосфатидилхолина, ускорения синтеза белка и РНК; активации аденилатциклазы, синаптосомальной фосфолипазы А, утилизации глюкозы в мозговой ткани, ингибирования процессов перекисного окисления липидов, улучшения мозгового кровообращения и ряда других специфических механизмов для каждой группы ноотропов. В отличие от психомоторных психостимуляторов, ноотропные средства обладают «восстановительным» типом действия, а не «истощающим» ресурсы организма действием (см. п. 15.5 «Психостимуляторы, адаптогены»). Это подтверждается тем, что у здоровых лиц эти препараты не влияют на высшую нервную деятельность, в частности на поведенческие реакции, скорость условных рефлексов, биоэлектрическую активность мозга, двигательную активность, в то время как в условиях патологии они обладают способностью восстанавливать нарушенные функции ЦНС (восстановительный тип действия). К ноотропам не развивается привыкание и лекарственная зависимость.

Представителем группы ноотропных средств является *пирацетам*. Он относится к группе рацетамов. Структурно имеет сходство с ГАМК и может рассматриваться как ее циклическое производное. Ноотропное действие препарата связано в первую очередь с улучшением метаболических процессов в нервной клетке. Механизм действия препарата обусловлен его способностью повышать синтез фосфолипидов и белка, активировать аденилатциклазу, повышать уровень АТФ, усиливать утилизацию глюкозы в мозге, увеличивать микроциркуляцию за счет улучшения реологических свойств крови. На диаметр сосудов влияния не оказывает. Препарат улучшает связи между полушариями головного мозга и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах. Недавно была доказана способность пирролидинового кольца препарата стимулировать рецепторы, которые взаимодействуют с некоторыми нейропептидами (вазопрессин, субстанция Р, АКТГ). Вероятно, улучшение мнестических функций пирацетама связано с активацией AMPA-рецепторов.

Важным свойством пирацетама является наличие антигипоксических свойств. У него также обнаружены умеренные противосудорожные свойства.

При приеме внутрь препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет порядка 95%. В отличие от ГАМК, пирацетам достаточно хорошо проникает через ГЭБ, а также другие гистогематические барьеры, в том числе через плацентарный. Он избирательно накапливается в тканях коры головного мозга. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками. При почечной недостаточности дозу препарата следует корректировать в сторону уменьшения.

Пирацетам применяется при деменции (слабоумии), развившейся вследствие нарушения мозгового кровообращения и дегенеративных поражений головного мозга (при атеросклерозе сосудов мозга, в постинсультный период, при травмах черепа и т. п.). Он также используется при других заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, в педиатрии при умственной отсталости у детей, а также при хроническом алкоголизме для снятия абстинентного синдрома и в комплексной терапии эпилепсии. Препарат обычно хорошо переносится. Из побочных эффектов можно отметить возникновение головной боли, тошноты, нервозности, раздражительности, расстройств сна, расстройств функции ЖКТ (диарея, рвота, тошнота). Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, в острой стадии геморрагического инсульта, психомоторном возбуждении и в конечной стадии почечной недостаточности при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. В возрасте до 1 года не применяется.

Действие препарата развивается постепенно, поэтому он вводится внутрь или парентерально длительно. В среднем курс лечения составляет 10–15 дней и при необходимости повторяется. Режим дозирования определяется заболеванием и путем введения. При пероральном приеме суточная доза препарата составляет 30–160 мг/кг. Препарат можно принимать во время приема пищи или натощак и запивать соком или водой. При тяжелом коматозном состоянии, а также при трудностях восприятия у лиц с травмами головного мозга начальная суточная доза может достигать 9–12 г.

Из-за риска возникновения психического возбуждения препарат не рекомендуется принимать после 17:00.

Отечественной разработкой является препарат *Пикамилон*, представляющий собой никотиноил-γ-аминомасляную кислоту, то есть молекулу ГАМК, соединенную с никотиновой кислотой. Такая комбинация позволила получить вазодилатирующий эффект от входящей в комплекс никотиновой кислоты, и таким образом улучшить мозговое кровообращение и доставку ГАМК в мозг. Кроме того, известно, что никотиновая кислота обладает гиполипидемическим действием, что может положительно сказаться в случае, если у пациента имеется атеросклероз сосудов мозга. Этот препарат следует назначать с осторожностью больным с повышенной чувствительностью к никотиновой кислоте. Среди побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, тошнота, головная боль, возбуждение, раздражительность.

Благоприятное влияние на метаболические процессы в тканях мозга оказывают *гопантеновая кислота* (Пантогам) и *пиритинол* (Пиридитол, Энцефабол). Эти препараты обладают антигипоксическим действием, имеют большую широту терапевтического действия. Пиритинол представляет собой остатки двух молекул витамина B_6, соединенные между собой дисульфидным мостиком, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с гиперчувствительностью к витамину B_6.

Производное диметиламиноэтанола *меклофеноксат* является пролекарством: в организме он распадается на пара-хлорфеноксиуксусную

кислоту и активный метаболит диметиламиноэтанол. Последнее соединение проявляет свойства умеренного стимулятора ЦНС и антиоксиданта. Оно оказывает ноотропное действие: стимулирует когнитивные функции. Механизм действия препарата реализуется через улучшение метаболических процессов в тканях головного мозга, особенно в условиях гипоксии, и через повышение содержания ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и увеличение плотности холинорецепторов, улучшение синаптической передачи в гипоталамической и других областях мозга. Клинический эффект проявляется не сразу, а лишь спустя 2–3 недели от начала терапии. Препарат нельзя принимать при выраженном беспокойстве, психомоторном возбуждении и инфекционных заболеваниях ЦНС. Не рекомендуется прием препарата позднее 16:00, поскольку возможно развитие нарушений сна.

Деанола ацеглумат представляет собой комплексный препарат, содержащий ацетилглутаминовую кислоту и деанол. Химическая структура входящих в состав препарата компонентов близка к естественным метаболитам головного мозга — ГАМК и глутаминовой кислоте. Препарат оказывает нейропротекторное действие; способствует улучшению памяти, процесса обучения; положительно действует при астенических и динамических расстройствах, способствуя повышению двигательной и психической активности пациентов. Деанола ацеглумат повышает способность больных к концентрации внимания, он эффективен при невротических состояниях у лиц пожилого и старческого возраста, а также состояниях, развившихся на фоне органической недостаточности головного мозга при алкогольном абстинентном синдроме. Принимается чайными ложками не более двух чайных ложек в день курсами по 1,5–2 месяца (1 чайная ложка соответствует 1 г препарата). При приеме препарата возможно усиление действия лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. У лиц пожилого возраста иногда развивается депрессия.

Семакс обладает оригинальным механизмом неспецифического действия на ЦНС. Он представляет собой синтетический аналог кортикотропина, полностью лишенный гормональной активности, обладающий ноотропными свойствами. Препарат положительно влияет на когнитивные функции и память. Кроме того, он способен улучшать адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям. Препарат вводится интраназально. При этом пути введения усваивается 60–70% действующего вещества. При попадании в кровь быстро проникает во все органы и ткани и проходит через ГЭБ в мозг. В организме быстро биотрансформируется и выводится из организма с мочой. Семакс применяется в острый период ишемического инсульта. Препарат хорошо переносится. При длительном интраназальном введении возможно раздражение слизистой оболочки носа. Не применяется при острых психических состояниях; расстройствах, сопровождаемых тревогой, судорогами в анамнезе; беременности. Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше + 10 °С, нельзя замораживать.

Церебролизин представляет собой полученный с помощью ферментного расщепления очищенных белков мозгового вещества свиньи комплекс биологически активных низкомолекулярных нейропептидов. Отличительной чертой препарата является нейротрофическая активность, которая проявляется мультимодальным действием на головной мозг: обеспечивает регуляцию метаболизма, нейропротекцию, нейротрофическую активность и функциональную нейромодуляцию. В связи с тем, что препарат содержит полипептиды, он применяется только парентерально при задержке умственного развития, гиперреактивности и дефиците внимания у детей, болезни Альцгеймера, синдроме деменции различного генеза, хронической цереброваскулярной недостаточности, травмах головного и спинного мозга.

Идебенон имеет структурное сходство с коферментом Q, поэтому относится к группе коферментоподобных препаратов. Он оказывает метаболическое и трофическое действие. Улучшает кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга, способствует выведению лактата, увеличивает скорость и интенсивность нейрофизиологических реакций различных структур мозга. Предохраняет мембраны нейронов от повреждений за счет замедления перекисного окисления липидов в мембранах нейронов и митохондрий. Идебенон хорошо всасывается в ЖКТ, а затем проникает через ГЭБ и в значительных количествах накапливается в тканях мозга. Показаниями к применению препарата являются церебрастенические расстройства сосудистой, травматической, психогенной (неврастения) этиологии; нарушения памяти и внимания; интеллектуальной продуктивности и общей активности, а также психоорганический синдром на фоне нарушения мозгового кровообращения и возрастные инволюционные изменения головного мозга. Поскольку в спектре фармакологической активности препарата присутствует антидепрессивное действие, он также показан при астеническом и астенодепрессивном синдроме, умеренно выраженном депрессивном синдроме. Препарат может вызвать психическое возбуждение и нарушение засыпания. Идебенон нельзя применять при почечной недостаточности и детям в возрасте до 18 лет. Лечение препаратом проводят курсами по 1,5–2 месяца.

Препарат *Кортексин* относится к группе средств полипептидной природы. Его получают путем экстракции из коры головного мозга телят или свиней. Механизм действия Кортексина обусловлен его метаболической активностью. Он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина; оказывает ГАМК-ергическое действие; обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность мозга. Показаниями к применению Кортексина являются черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения, вирусные и бактериальные нейроинфекции, астенические состояния, энцефалопатия различного генеза, острый и хронический энцефалит и энцефаломиелиты, эпилепсия, нарушение памяти, мышления, снижение способности к обучению, надсегментарные вегетативные расстройства, различные формы детского церебрального паралича, за-

держка психомоторного и речевого развития у детей. Поскольку препарат представляет собой смесь полипептидов, его можно вводить только парентерально. Практикуется курсовое введение препарата в течение 5–10 дней в дозе 10 мг. Повторный курс проводят через 1–6 месяцев. Кортексин как препарат полипептидной природы может вызывать аллергические реакции. При использовании медицинских препаратов, приготовленных из органов животных, следует учитывать потенциальную опасность передачи инфекционных заболеваний известного и неизвестного происхождения из животного материала.

В последнее время в качестве нового класса ноотропных средств рассматриваются *ампакины*. *α-Аминометилизоксазолпропионовая кислота* (AMPA) селективно связывается с ионотропными глутаматными AMPA-рецепторами нейронов. По активности она значительно превосходит рацетамы. На данный момент получены обнадеживающие результаты применения этой группы препаратов в эксперименте на животных.

Таблица 15.6

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Пирацетам (*Piracetamum*)	Ноотропил Пирамем	Таблетки по 0,2, 0,8 и 1,2 г Капсулы по 0,4 г Ампулы по 5 и 15 мл 20% р-ра	Препарат применяют в соответствии с рекомендациями врача за 30–40 мин до еды. При лечении препаратом рекомендуется исключить из рациона сладости
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (*Acidum nicotinoyl-gamma-aminobutyricum*)	Пикамилон	Раствор для инъекций 10% в ампулах Таблетки по 0,2 и 0,5 г	Препарат применяют в соответствии с рекомендациями врача. Не следует принимать лицам с повышенной чувствительностью к никотиновой кислоте

ГЛАВА 16

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аналептическими средствами (от греч. *analepsis* — восстановление, улучшение) называются вещества, способные стимулировать угнетенные жизненно важные центры (дыхательный, сосудодвигательный и др.) ЦНС и за счет этого восстанавливать их функциональное состояние до нормального. Аналептики также называют «оживляющими» средствами, поскольку они снимают угнетение ЦНС, вызванное наркозными, снотворными и другими препаратами со сходным влиянием на нервную систему (табл. 16.1).

Базисный механизм аналептического действия этой группы препаратов заключается в возбуждении жизненно важных центров, расположенных в продолговатом мозге, — дыхательного и сосудодвигательного. Аналептики также возбуждают двигательные центры, восстанавливают функции внутренних органов. В медицинской практике нашли применение *метиламид этилимидазолдикарбонат* (Этимизол), *пентетразол* (Коразол), *бемегрид*, *стрихнин*, *кофеин*, *сульфокамфокаин*, *никетамид* (Кордиамин). Все перечисленные препараты реализуют свое действие через влияние на различные отделы ЦНС и обладают неодинаковой силой воздействия на них. Кофеин преимущественно возбуждает кору головного мозга, одновременно влияя на подкорковые структуры (дыхательный и сосудодвигательный центры); сульфокамфокаин стимулирует только структуры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный центры, точкой приложения стрихнина является в первую очередь спинной мозг, при этом он повышает возбудимость продолговатого мозга.

По силе восстановления функции жизненно важных центров аналептики можно расположить по убывающей активности следующим образом: пентетразол, бемегрид, стрихнин, кофеин, сульфокамфокаин, никетамид, метиламид этилимидазолдикарбонат. Аналептики находят применение для восстановления функций дыхательного и сосудодвигательного центров ЦНС: при асфиксии новорожденных; в качестве антагонистов снотворных и наркозных средств при отравлениях этими средствами в анестезиологической и хирургической практике; при гипотонической болезни, сердечной слабости, коллапсе, шоке; при различных заболеваниях и отравлениях, сопровождающихся угнетением жизненно важных центров, сознания, двигательной активности. Их применяют по отдельности, в различных комбинациях и в комплексной терапии наряду с другими реанимационными и терапевтическими мерами. Между отдельными аналептиками существует синергизм. Профессор А.Н. Кудрин в 1950-х годах разработал системный принцип комбинирования аналептиков, заключающийся в том, что наиболее отчетливого,

надежного физиологического эффекта восстановления и пробуждения организма можно достигнуть комбинированием малых доз аналептиков, стимулирующих главные отделы ЦНС: кору большого мозга, подкорку, средний, продолговатый и спинной мозг. При таком системном принципе комбинирования происходит восстановление и взаимная синхронизация всех частей дыхательного и сосудодвигательного центров, а также восстановление синхронного взаимодействия главных частей головного и спинного мозга, то есть восстановление исполнительных и регуляторных функций всей ЦНС. Аналептики, положительно влияя на жизненно важные центры, способствуют усилению дыхания и кровообращения, что косвенно приводит к восстановлению работы почек за счет увеличения аналептиками тока крови, других органов и систем, включая ЦНС, и организма в целом. Аналептики ускоряют биотрансформацию и выведение токсических веществ наркотического действия. При комбинированном применении средних доз аналептиков, действующих одновременно на главные отделы мозга, сила оживляющего эффекта значительно возрастает, а судорожное и токсическое действие их не увеличивается. Применением отдельных аналептиков крайне сложно достигнуть быстрого и полного восстановления функций всей ЦНС. При ослаблении сердечной деятельности процессы всасывания из кишечника затруднены, поэтому аналептики вводят в вену, под кожу или в мышцу. Восстановление ослабленной сердечной деятельности происходит за счет их прямого стимулирующего влияния на сердце, а также благодаря косвенному влиянию на сердце и сосуды через улучшение функций сосудодвигательного и симпатических центров.

В настоящее время имеется несколько классификаций аналептиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По механизму действия можно выделить:

— Аналептики прямого действия: пентетразол, бемегрид. Напрямую стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры

— Аналептики рефлекторного действия: цитизин, лобелин. Возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда импульсы по афферентным путям поступают в продолговатый мозг и возбуждают дыхательный центр, в результате чего по центробежным путям происходит возбуждение дыхания

— Аналептики со смешанным механизмом действия: никетамид. Реализуют свое аналептическое действие за счет прямого возбуждения дыхательного и сосудодвигательного центров, сочетающегося с одновременным рефлекторным эффектом

По широте терапевтического действия можно выделить:

— Аналептики с узкой широтой терапевтического действия: стрихнин и др.

— Аналептики с относительно большой широтой терапевтического действия: кофеин

На практике в ургентных состояниях безопасность применения аналептиков может быть достигнута индивидуальным подбором доз путем медленного внутривенного струйного введения до наступления клинического эффекта — повышения АД и появления ритмичного дыхания.

Бемегрид напрямую стимулирует дыхательный и в меньшей степени сосудодвигательный центры. Кроме того, он способен увеличивать общее периферическое сопротивление сосудов и, как следствие, АД. Препарат применяется главным образом при отравлении барбитуратами. Он также эффективен при угнетении дыхательного и сосудодвигательного центров, вызванном средствами для наркоза и гипоксией. Бемегрид можно комбинировать с другими аналептиками и сердечно-сосудистыми средствами. Вводят бемегрид внутривенно медленно. Можно вводить тяжелым пациентам по 1–20 мл 0,5% раствора, через 1–3 мин можно повторить введение препарата до появления признаков углубления дыхания или его полного восстановления.

Стрихнин — алкалоид из семян чилибухи (*Strychnos Nux-vomica*), выпускается в виде нитрата. Механизм действия препарата связан с его способностью связывать глицин — медиатор тормозного типа вставочных нейронов спинного мозга, в результате чего облегчается возбудимость и иррадиация в спинном мозге. Препарат также возбуждает центры продолговатого мозга. В больших дозах вызывает тетанические судороги за счет угнетения тормозящих нейронов спинного мозга. Стрихнин обостряет чувствительность органов чувств, поэтому его применяют для стимулирования зрения, слуха, вкуса, тактильных ощущений.

За счет стимуляции ЦНС препарат оказывает опосредованное положительное влияние на обмен веществ, деятельность сердца и ЖКТ, что позитивно отражается на его аналептическом действии. Он благоприятно действует при утомлении, гипотонии, ослаблении функции сердца на почве интоксикации и инфекции.

Для стрихнина характерна материальная кумуляция, поскольку при длительном применении он плохо выводится из организма и накапливается в органах и тканях. В связи с этим отрицательным свойством через некоторое время после систематического употребления дозу препарата следует уменьшать или делать перерыв в назначении лекарственного средства.

Кофеин представляет собой алкалоид, присутствующий в листьях чая, семенах кофе, ореха кола; в настоящее время налажен его химический синтез. Он оказывает умеренное возбуждающее действие на все отделы ЦНС, усиливая процессы возбуждения в коре головного мозга.

Аналептические свойства кофеина связаны с его способностью умеренно возбуждать дыхательный и сосудодвигательный центры, что вызывает усиление и учащение сердечных сокращений, сужение кровеносных сосудов. С другой стороны, кофеин оказывает умеренное прямое сосудорасширяющее действие. Таким образом, изменение просвета сосудов под влиянием кофеина является интегральной величиной от двух противоположных влияний: центрального сосудосуживающего и периферического сосудорас-

ширяющего. При этом сосуды жизненно важных органов: головного мозга, сердца, почек, скелетных мышц умеренно расширяются. Сосуды органов брюшной полости суживаются из-за того, что сосудосуживающее действие на них из возбужденного сосудодвигательного центра сильнее, чем прямое умеренное сосудорасширяющее действие кофеина. Такая особенность действия кофеина весьма полезна, так как происходит перераспределение крови в пользу жизненно важных органов, в частности головного мозга. Улучшая кровообращение почек и уменьшая реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, кофеин усиливает мочеотделение и уменьшает гидратацию тканей, что является также дополнительным положительным эффектом к аналептическому действию препарата при отравлениях средствами, угнетающими ЦНС. Особенностью аналептического действия кофеина является то, что он самостоятельно не способен вызвать полное снятие эффектов наркозных и наркотических средств, однако он усиливает антагонистическое действие других аналептиков, применяемых в комбинации с ним.

В организме кофеин подвергается деметилированию с образованием мочевины. В течение 6 ч разрушается 50% введенной дозы. В зависимости от введенной дозы он может действовать в течение 3–6 ч.

В медицинской практике в качестве аналептика парентерально применяется 20% раствор. В педиатрии используется 10% раствор. Как и другие аналептики, он противопоказан при повышенной возбудимости, выраженной гипертензии, глаукоме и тяжелых органических поражениях сердца. Дозы и частота введения определяются индивидуально.

Кофеин имеет большую широту терапевтического действия по сравнению с другими аналептиками. Токсические дозы его для человека находятся в пределах 5–10 г и вызывают двигательное возбуждение, а при значительном превышении дозы — клонические судороги.

Никетамид (Кордиамин) обладает смешанным механизмом аналептического действия: он стимулирует ЦНС и вызывает прямое рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров. Механизм действия включает два компонента: центральный и периферический. Центральный механизм обусловлен непосредственным влиянием никетамида на сосудодвигательный центр, что приводит к его возбуждению и опосредованному повышению системного АД. Периферический компонент механизма действия препарата связан с возбуждением хеморецепторов каротидного синуса, в результате чего увеличивается частота и глубина дыхания. Препарат не оказывает прямого влияния на сердечно-сосудистую систему.

Никетамид умеренно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры. Применяют натощак при расстройствах кровообращения, гипотензии внутрь по 30–40 капель на прием несколько раз в день. При коллапсе, асфиксии, шоковых состояниях, отравлении наркотическими анальгетиками и снотворными применяется парентерально (п/к, в/м, в/в). При отравлениях препаратами, угнетающими ЦНС, вводят в/в 3–5 мл препарата. Подкожные и внутримышечные инъекции болезненны, поэтому ре-

комендуется предварительное обезболивание места инъекции прокаином. При глубоком наркозе и отравлении наркотическими веществами никетамид не может оказать нужного стимулирующего действия, а при увеличении дозы выше максимальной может углубить угнетение ЦНС.

Таблица 16.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Никетамид (*Nikethamidum*)	Кордиамин	Ампулы по 1 и 2 мл, содержащие по 0,25 г в 1 мл	Применяется только по назначению врача
		25% р-р для приема внутрь во флаконе стеклянном или флаконе-капельнице	Отпускается без рецепта. Применяется согласно инструкции. Не превышать высшую разовую дозу 60 капель и суточную 180 капель. Детям до 10 лет количество капель соответствует годам. При судорожных состояниях обратиться к врачу

Г. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

ГЛАВА 17

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Лекарственная терапия многочисленных острых и хронических заболеваний органов дыхания занимает одно из ведущих мест в медицинской практике. Эта терапия всегда носит комплексный характер и включает применение препаратов разных фармакологических групп (табл. 17.1). Дыхание может изменяться под влиянием стимуляторов дыхания и средств, вызывающих угнетение дыхания (наркотические анальгетики, барбитураты, этанол). Тонус гладких мышц дыхательных путей регулируется парасимпатической нервной системой, симпатической нервной системой, неадренергическими и нехолинергическими тормозными нервами (оксид азота и вазоактивный интестинальный пептид). Основными проявлениями различных легочных заболеваний являются кашель, хрипы, одышка, нарушения газообмена. Наиболее распространенными патологиями органов дыхания являются: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ринит, респираторные инфекции, туберкулез и т. д. Большой практический интерес представляют препараты для предупреждения и лечения бронхоспазмов, противокашлевые и отхаркивающие средства, вещества, применяемые при острой дыхательной недостаточности.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стимуляторы дыхания (см. гл. 16 «Аналептические средства»);
- центрального действия: бемегрид, кофеин
- рефлекторного действия: лобелин, цитизин
- смешанного типа действия: никетамид (Кордиамин), углекислота

Противокашлевые препараты
- центрального действия:
  - наркотические анальгетики: кодеин (Терпинкод)
  - ненаркотические анальгетики: глауцин (Глаувент), бутамират (Синекод)
- периферического действия: преноксдиазин (Либексин)

Мукоактивные препараты

— прямого действия: ацетилцистеин (АЦЦ), дорназа альфа (Пульмозим), карбоцистеин (Флюдитек)

— непрямого действия: бромгексин, амброксол (Лазолван), препараты термопсиса, алтея, солодки

Легочные сурфактанты: бовактант (Альвеофакт), порактант альфа (Куросурф)

Средства, применяемые при бронхиальной астме

— Адреномиметики

- бронхоспазмолитики (β_2-адреномиметики):
  - — короткого действия: сальбутамол (Вентолин), фенотерол
  - — длительного действия: кленбутерол, формотерол (Форадил)
- деконгестанты (α-адреномиметики): ксилометазолин (Отривин), нафазолин, оксиметазолин (Назол)

— М-холиноблокаторы

- короткого действия: ипратропия бромид (Атровент)
- длительного действия: тиотропия бромид (Спирива)

— Метилксантины: теофиллин, аминофиллин (Эуфиллин)

— Глюкокортикостероиды: беклометазон (Бекотид), будесонид (Пульмикорт), мометазон (Назонекс), флутиказон (Фликсотид)

— Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст (Аколат), монтелукаст (Сингуляр)

— Моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса Е: омализумаб (Ксолар)

— Стабилизаторы мембран тучных клеток: кетотифен (Задитен), кромоглициевая кислота (Интал)

— Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов (см. п. 35.3.1 «Антигистаминные средства»): дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол), хлоропирамин (Супрастин), прометазина гидрохлорид (Пипольфен), клемастин (Тавегил)

17.1. Стимуляторы дыхания

Стимуляторы дыхания — группа средств, применяемых при угнетении дыхания, непосредственно стимулирующих дыхательный центр. Препараты смешанного типа действия, кроме того, оказывают стимулирующее влияние на хеморецепторы каротидных клубочков. Эти препараты (никетамид, бемегрид, кофеин) уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств, средств для наркоза, поэтому их применяют при легких степенях отравления снотворными средствами наркотического действия, для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде. Вводят внутривенно или внутримышечно. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр, аналептики противопоказаны, так как в этом случае не происходит восстановления дыхания, но в то же время повышается потребность тканей мозга в кислороде (усиливается гипоксия тканей мозга).

В качестве стимулятора дыхания ингаляционно применяют Карбоген (смесь 5–7% CO_2 и 93–95% кислорода). Стимулирующее действие карбогена на дыхание развивается в течение 5–6 мин.

Стимулятор дыхания рефлекторного действия *лобелина гидрохлорид* возбуждает Н-холинорецепторы каротидных клубочков, усиливает афферентную импульсацию, поступающую в продолговатый мозг к дыхательному центру, и повышает его активность. Эти препараты неэффективны при нарушении рефлекторной возбудимости дыхательного центра, то есть при угнетении дыхания снотворными средствами, средствами для наркоза. Применяют их при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом (вводят внутривенно).

Стимуляторы дыхания применяют нечасто. При гипоксических состояниях обычно используют вспомогательную или искусственную вентиляцию легких. При отравлении опиоидными (наркотическими) анальгетиками или бензодиазепинами более целесообразным представляется не стимуляция дыхания аналептиками, а устранение угнетающего действия препаратов на дыхательный центр их специфическими антагонистами (Налоксон и Налтрексон при отравлении опиоидными анальгетиками, Флумазенил — при отравлении бензодиазепинами).

Особые указания: следует избегать назначения аналептиков больным эпилепсией, так как у них повышен риск развития судорог; при ишемической болезни сердца или гипертензии.

17.2. Противокашлевые препараты

Кашель — защитная реакция организма. Является распространенным респираторным симптомом, возникающим обычно от раздражения слизистой оболочки дыхательных путей. Рефлекторная реакция способствует эвакуации чужеродных частиц и избыточного секрета из дыхательных путей (рис. 17.1). Чувствительные нервы, при раздражении которых возникает кашель, находятся на участке от гортани до сегментарных бронхов. Под воздействием раздражителей в респираторном тракте увеличивается активность афферентных волокон и чувствительность «кашлевого центра». Эфферентный путь кашлевого рефлекса включает в себя межреберные и диафрагмальные нервы. Сокращение мышц дыхательных путей

Рис. 17.1. Рефлекторная дуга кашля

приводит к резкому повышению внутригрудного давления, которое выталкивает воздух из альвеол по дыхательным путям.

Наиболее эффективно кашель подавляется на двух уровнях: рецепторном (при воздействии на активность афферентных нервов) и на уровне «кашлевого центра». В связи с этим противокашлевые лекарственные средства подразделяются на две группы: центрального и периферического действия (рис. 17.2).

Опиоидные противокашлевые препараты центрального действия подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга за счет агонистического взаимодействия с μ-опиатными рецепторами. Наиболее известным препаратом этой группы является *кодеин*. Он обладает противокашлевым, обезболивающим и успокаивающим действием и особенно эффективен в случаях болезненного кашля, когда кашель мучителен и приводит к общему истощению пациента. Продолжительность блокады кодеином кашлевого рефлекса составляет 4–6 ч. В настоящее время к кодеину прибегают нечасто в связи с тем, что противокашлевое действие этого препарата не является избирательным и связано с его способностью угнетать дыхательный центр. Кодеин вызывает наркотическую зависимость.

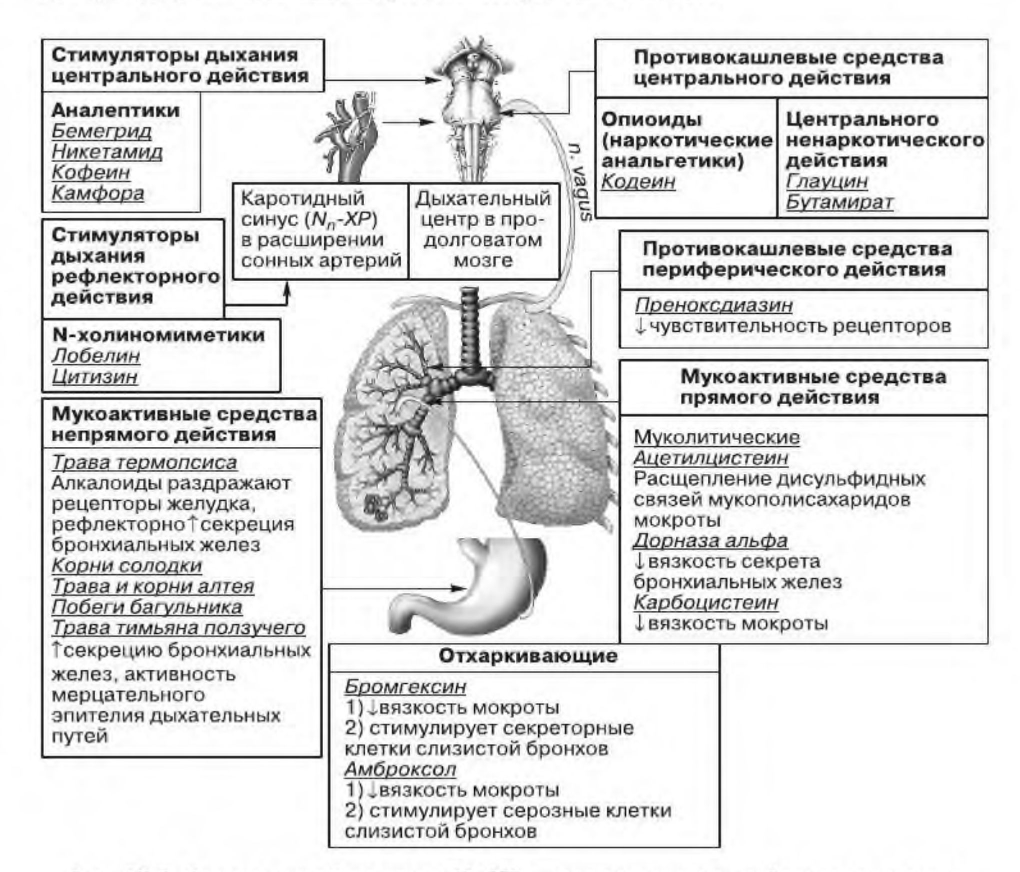


Рис. 17.2. Легочные сурфактанты: N_n-*ХР* — холинорецептор нейронального типа

К неопиоидным противокашлевым препаратам центрального действия относится *глауцин*. Это алкалоид из растения мачок желтый (*Glaucium flavum Crantz*) семейства маковых (*Papaveraceae*). Избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга. В отличие от наркотических анальгетиков не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает тормозящего влияния на двигательную активность кишечника. Хорошо всасывается из ЖКТ. Эффект развивается через 30 мин и длится около 8 ч.

Бутамират прямо угнетает кашлевой центр продолговатого мозга. Наряду с противокашлевым оказывает отхаркивающее, умеренное бронходилатирующее и противовоспалительное действие. Фармакокинетика бутамирата: после приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, гидролизуется до 2-фенилмасляной кислоты и диэтиламиноэтоксиэтанола, обладающих противокашлевой активностью. Бутамират и его метаболиты в значительной степени связываются с белками плазмы (около 95%). После приема 150 мг в виде сиропа C_{max} достигается через 1,5 ч и составляет 6,4 мкг/мл. Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 6 ч (сироп) и 13 ч (таблетки-депо). Не кумулирует.

К противокашлевым препаратам периферического действия относится *преноксдиазин*, который оказывает влияние на афферентный компонент кашлевого рефлекса, действуя на слизистую дыхательных путей в качестве анестетика, и уменьшает рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Препарат не вызывает лекарственной зависимости и привыкания. Длительность противокашлевого эффекта 3–4 ч.

Противокашлевые препараты противопоказаны при легочных кровотечениях, бронхообструктивных состояниях и во всех случаях гиперпродукции трахеобронхиального секрета.

Особые указания: очень осторожно следует относиться к одновременному применению противокашлевых и мукоактивных препаратов из-за возможного увеличения объема мокроты и накопления ее в нижних отделах легких. Бутамират не следует применять в I триместре беременности. Либексин с осторожностью назначают при беременности и в детском возрасте.

17.3. Мукоактивные препараты

К мукоактивным препаратам прямого действия относят муколитики, которые разрывают полимеры секрета. *Ацетилцистеин* разрывает дисульфидные связи между гликопротеинами за счет свободной SH-группы, тем самым снижая вязкость слизи. Рекомбинантный препарат α-дезоксирибонуклеазы (α-ДНКазы) *пульмозим* относится к протеолитическим ферментам, которые разрывают пептидные связи молекул белка. К мукоактивным препаратам непрямого действия относят *карбоцистеин*, который восстанавливает соотношение муцинов (секреты эпителиальных клеток слизистых оболочек дыхательных путей). *Бромгексин* и *амброксол* относят к поверхностно-активным и разжижающим секрет лекарственным

препаратам. Применяют их при заболеваниях, связанных с затрудненным отделением вязкой мокроты. Препараты термопсиса, солодки, алтея стимулируют гастропульмональный рефлекс и являются отхаркивающими средствами рефлекторного действия.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в основном применяют препараты лекарственных растений: настои и экстракты травы термопсиса, отвар корня истода, препараты корня солодки, алтейного корня, плодов аниса, Пертуссин и др., а также натрия бензоат, терпингидрат.

Трава *термопсиса ланцетного* (*Herba Thermopsidis lanceolata*) содержит алкалоиды (цитизин, метилцитизин, пахикарпин, анагирин, термопсин, термопсидин), сапонины, эфирное масло и другие вещества. Содержащиеся в растении вещества оказывают отхаркивающее, а в больших дозах — рвотное действие.

Применяют в виде настоев, сухого экстракта, в составе порошков, таблеток и микстуры от кашля. Препараты термопсиса в качестве отхаркивающих средств являются заменителями препаратов ипекакуаны. Назначают взрослым и детям.

Таблетки от кашля (*tabulettae contra tussim*) содержат 0,01 г травы термопсиса в мелком порошке и 0,25 г натрия гидрокарбоната. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день. Экстракт термопсиса сухой (*extraction Thermopsidis siccum*) представляет собой смесь экстракта термопсиса сухого и молочного сахара; 1 г препарата по содержанию алкалоидов соответствует 1 г травы термопсиса, в состав которой входит 1% алкалоидов. Сухая микстура от кашля для взрослых (*mixtura sicca contra tussim pro adultis*) состоит из смеси сухих экстрактов травы термопсиса и корней солодки, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата и аммония хлорида, с добавлением масла анисового и сахара. Применяют в виде водного раствора.

Рис. 17.3. Алтей лекарственный (*Althaea officinalis L.*)

Корень алтея (*radix Althaeae*) применяют в виде порошка, настоя, экстракта и сиропа как отхаркивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях дыхательных путей. Входит в состав грудных сборов (*species pectoralis*), из которых готовят настои, и в состав сухой микстуры от кашля для детей (*mixtura sicca contra tussim pro infantibus*). Таблетки Мукалтин содержат смесь полисахаридов из травы алтея лекарственного. Применяют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей (бронхите, пневмонии, бронхоэктазии и др.) (рис. 17.3).

Корень солодки (*radix Glycyrrhizae*), широко известный синоним — лакричный корень (*radix Liquiritiae*), содержит ликуразид, глицирризиновую кислоту (не менее 6%), флавоноиды, слизистые вещества и др. Глицирризиновая кислота является тритерпеновым гликозидом и обладает противовоспалительными свойствами. Ликвиритозид (флавоновый гликозид) и 2,4,4-триоксихалкон оказывают спазмолитическое действие.

Корень солодки входит в состав грудных сборов и сухой микстуры от кашля для детей (смесь сухих экстрактов корней солодки и алтея, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата, масла анисового и других компонентов). Экстракт солодкового корня густой (*extractum Glycyrrhizae spissum*) входит в состав грудного эликсира. Препараты из корня солодки применяют в качестве отхаркивающих средств, кроме того они оказывают умеренное противовоспалительное действие (рис. 17.4).

Рис. 17.4. Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra L.*)

Препарат *Глицирам* (монозамещенная аммониевая соль глицирризиновой кислоты, выделенной из корня солодки) оказывает противовоспалительное действие и некоторый отхаркивающий эффект.

Корень истода (*radix Polygalae*) содержит сапонины, применяется в виде отвара в качестве отхаркивающего средства.

Комбинированный препарат *Пертуссин* (*Pertussinum*) состоит из 12 частей экстракта чабреца или экстракта тмина, 1 части калия бромида, 82 частей сиропа сахарного, 5 частей 80% спирта. Принимают как отхаркивающее и смягчающее кашель средство при бронхите и других заболеваниях дыхательных путей. Назначают также детям при коклюше.

Терпингидрат (*Terpini hydras*) назначают внутрь как отхаркивающее средство при хроническом бронхите. Терпингидрат не следует назначать при гиперацидных состояниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

Натрия бензоат в качестве отхаркивающего средства входит в состав порошков и микстур.

Фармакокинетика: амброксол и бромгексин вводят ингаляционно, внутрь, п/к, в/м, в/в. Они хорошо растворяются в липидах, быстро и практически полностью всасываются из кишечника, но подвергаются биотрансформации за счет первого прохождения, особенно бромгексин. Поэтому биодоступность амброксола составляет 70–80%, а бромгексина — лишь 20%. Максимальная концентрация амброксола в плазме крови достигается через 0,5–3 ч (в среднем через 2 ч) и составляет 88,8 нг/мл при приеме дозы 30 мг. Максимальная концентрация бромгексина отмечается через 0,5–1 ч после приема. С белками плазмы связывается на 75–90%. Бромгексин также в значительной степени связывается с белками. Оба препарата способны к кумуляции. Период полураспределения амброксола составляет 1,3 ч. Период полувыведения из плазмы амброксола 6–12 ч, бромгексина 6,5 ч.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Особые указания: не следует сочетать со средствами, содержащими кодеин, и другими противокашлевыми средствами, так как это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

17.4. Легочные сурфактанты

Сурфактант — поверхностно-активное вещество, выстилающее изнутри альвеолы и препятствующее их спадению. Он представляет собой секрет, обладающий высокими поверхностно-активными свойствами, который препятствует спадению легочных альвеол. Эти свойства сурфактанта объясняются главным образом присутствием в нем фосфолипида дипальмитоилфосфатидилхолина, который образуется в легких доношенного плода непосредственно перед родами. Недостаток этого соединения в легких недоношенных детей является причиной расстройства у них дыхания. Лекарственные препараты представляют собой фосфолипиды, выделенные

из легких крупного рогатого скота (*Бовактант*) и легких свиньи (*Порактант альфа*). Сурфактанты применяются для лечения респираторного дистресс-синдрома (воспалительного поражения легких, характеризующегося тяжелой гипоксемией) у новорожденных (недоношенных) детей. Они покрывают внутреннюю поверхность альвеол, снижают поверхностное натяжение в легких, стабилизируют альвеолы, предотвращая их слипание в конце экспираторной фазы, способствуют адекватному газообмену, поддерживаемому в течение всего дыхательного цикла. У недоношенных новорожденных детей восстанавливают уровень оксигенации, что требует снижения концентрации вдыхаемого кислорода в газовой смеси; снижают уровень смертности и респираторных заболеваний.

Метаболизм препарата *Альвеофакт* происходит так же, как метаболизм естественного сурфактанта. Однако на путь и скорость метаболизма, а также деградацию органических молекул влияет степень незрелости легкого. Препарат почти полностью утилизируется в легких и не накапливается в организме. После интратрахеального введения *Порактанта альфа* основное его количество удерживается в легких. В сыворотке крови и в других органах через 48 ч после интубации обнаруживаются следовые количества. $T_{1/2}$ составляет 67 ч.

Особые указания: препараты могут применяться врачами, имеющими необходимую квалификацию (лечение, реанимирование и клиническое наблюдение недоношенных детей) и при наличии соответствующего оборудования (аппаратов искусственной вентиляции легких, мониторинга кислорода в артериальной крови).

17.5. Средства, применяемые при бронхиальной астме

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, вызывающее острый бронхоспазм и диспноэ (одышку). Основные проявления, возникающие при бронхиальной астме: острые приступы одышки, гиперсекреция слизи, воспаление дыхательных путей, гиперчувствительность бронхов. Симптомы бронхиальной астмы связаны с хронической воспалительной реакцией в дыхательных путях с вовлечением местных лимфоцитов и эозинофилов. Гранулы эозинофилов выделяют цитотоксические медиаторы (основной белок, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный катионный белок), которые разрушают реснитчатый эпителий дыхательной системы. Гиперчувствительность бронхов возникает в результате воздействия на чувствительные нервы, расположенные под поврежденным эпителием. Активация этих нервов под действием стресса, раздражителей окружающей среды приводит к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, отеку стенок дыхательных путей (обструкции).

При лечении астмы используют бронходилататоры (для устранения бронхоспазма) и противовоспалительные лекарственные средства (для подавления воспалительного процесса в дыхательных путях).

17.5.1. Адреномиметики

Подробное описание данной группы препаратов приведено в гл. 9 «Средства, действующие на адренергические синапсы». β_2-Адреномиметики используют для лечения бронхиальной астмы, как правило в сочетании с глюкокортикостероидами (*беклометазон*, *будесонид*).

Механизм действия агонистов β_2-адренорецепторов заключается в активации G-белок-связанных рецепторов, что приводит к увеличению цАМФ. В результате этого происходит активация протеинкиназы А, регуляция процессов транскрипции, снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и расслабление гладких мышц дыхательных путей (рис. 17.5).

Фармакокинетика: наиболее рациональный путь введения агонистов β_2-адренорецепторов — ингаляционный. После приема внутрь они подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому биодоступность пероральных форм очень низкая. ЛС этой группы мало связываются с белками плазмы крови (14–25%, исключение составляет *формотерол* — 61–65%). Продолжительность действия напрямую связана с размером молекулы и ее гидрофильными или липофильными свойствами. Агонисты β_2-адренорецепторов короткого действия широко используются для облегчения острого бронхоспазма, обладают гидрофильными свойствами (*сальбутамол*). Они характеризуются коротким $T_{1/2}$, равным 2–3 ч. Препараты длительного действия используют для долгосрочной профилактики приступов астмы, устраняют бронходилатацию до 15 ч и обладают умеренно липофильными свойствами (формотерол).

Побочные эффекты агонистов β_2-адренорецепторов: тремор, судороги, гипокалиемия. При передозировке наблюдается тахикардия.

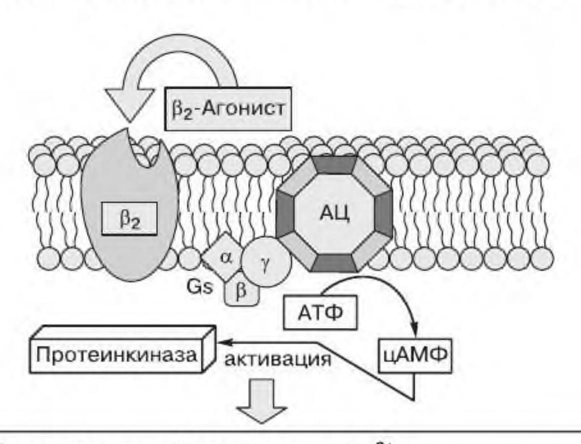


Рис. 17.5. Механизм действия агонистов β_2-адренорецепторов: *Gs* — ГТФ-связывающий белок, состоящий из α-, β-, γ-субъединиц; *АЦ* — аденилатциклаза; *цАМФ* — циклический аденозин-3',5'-монофосфат; *АТФ* — аденозинтрифосфат

Противопоказания: ИБС (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), артериальная гипертензия, тахиаритмии, тиреотоксикоз.

Особые указания: не рекомендуется использовать парентеральные и пероральные формы агонистов β_2-адренорецепторов беременным, предпочтительно ингаляционное введение.

17.5.2. М-холиноблокаторы

Подробное описание данной группы препаратов приведено в гл. 8 «Средства, действующие на холинергические синапсы». Основные показания: купирование бронхоспазма, базисная противовоспалительная терапия при ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких).

Эти препараты применяют ингаляционно с целью снижения побочных эффектов. Во время ингаляции препараты абсорбируются в системном кровотоке легкого, не проникают через ГЭБ. Развитие бронхолитического эффекта *ипратропия бромида* происходит в течение 5–30 мин, *тиотропия бромида* — 30–60 мин, достигая максимума через 1–2 ч. Продолжительность действия ипратропия бромида составляет 4–8 ч, а тиотропия бромида — до 24 ч вследствие медленной диссоциации из связи с M_3-холинорецепторами.

Побочные эффекты: сухость и горечь во рту, боль в горле, кашель, тахикардия (при введении больших доз).

17.5.3. Метилксантины

Метилксантины широко применяют в лечении астмы с начала XX века, когда появились сведения о том, что крепкий кофе снимает симптомы астмы. В состав кофе, чая и шоколада входят природные ксантины (кофеин и теобромин). В медицинской практике используется препарат *теофиллин* и его растворимое производное *Аминофиллин* (80% теофиллина и 20% этилендиамина).

Теофиллин

Механизм действия связан с ингибированием фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипов III, IV, V. Происходит увеличение содержания внутриклеточного цАМФ, что стимулирует выделение Ca^{2+} и расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей. Также метилксантины блокируют рецепторы аденозина, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток, тормозит высвобождение гистамина и повышает высвобождение катехоламинов, в результате чего усиливается бронходилатирующий эффект.

Фармакокинетика: при пероральном приеме теофиллин практически полностью всасывается в пищеварительном тракте, биодоступность составляет 80–100%. Препарат быстро метаболизируется в печени на 90%, имеет короткий период полувыведения. Это ограничение преодолевается путем создания препаратов с пролонгированным действием. При внутримышечном введении теофиллин выпадает в осадок в тканях, в результате чего возникает болезненность в месте введения. Фармакокинетика препарата зависит от возраста, пола, курения, сопутствующих заболеваний, характера пищи, времени суток. У новорожденных низкая скорость метаболизма и элиминации, терапевтический эффект достигается уже при концентрации 5 мкг/мл. У мужчин клиренс теофиллина на 20–30% выше, чем у женщин. У курящих клиренс выше, чем у некурящих. Отмечено ускорение элиминации теофиллина при высокобелковой диете. Кроме того, концентрация метилксантинов в крови повышается при злоупотреблении ксантинсодержащими продуктами. В ночное время всасывание замедляется, а элиминация препарата ускоряется.

Побочные эффекты носят дозозависимый характер в связи с узкой терапевтической направленностью. Концентрация препарата в плазме выше 20 мкг/мл создает высокий риск развития побочных эффектов, таких как тошнота, анорексия, рвота, сердечные аритмии, судороги.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка, артериальная гипертензия или гипотензия, почечная и печеночная недостаточность, возраст до 3 лет, для пролонгированных форм — до 12 лет.

Особые указания: в период приема теофиллина пациенты не должны употреблять в больших количествах кофеинсодержащие продукты и напитки.

17.5.4. Глюкокортикостероиды

Это самые эффективные противовоспалительные лекарственные средства для лечения хронических воспалительных процессов, сопутствующих астме. Они препятствуют проникновению воспалительных клеток в дыхательные пути и формированию отека, воздействуя на эндотелий сосудов. Назначают их в виде ингаляций, что способствует развитию местного противовоспалительного эффекта и позволяет избежать системных побочных эффектов. Основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, антиаллергический, иммуносупрессивный.

Фармакокинетика: различают легочную биодоступность, когда после ингаляции 10–20% дозы достигает дыхательных путей. Она у всех вводимых ингаляционно глюкокортикостероидов приблизительно одинакова. Также различают оральную биодоступность, которая зависит от уровня абсорбции, пресистемного метаболизма и различается у ингаляционных глюкокортикостероидов. Наиболее высокий терапевтический индекс у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и мало всасываются в системный кровоток.

К числу факторов, определяющих эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов, относятся системы их доставки в дыхательные пути. В качестве последних используются дозированные ингаляторы.

Побочные эффекты: местные (кандидоз полости рта и ротоглотки, рефлекторный кашель, осиплость голоса), при использовании высоких доз — остеопороз, катаракта, гипергликемия, замедление роста у детей.

Противопоказания: туберкулез легких, беременность и период лактации, глаукома, ранний детский возраст.

Особые указания: необходимы регулярный осмотр ротовой полости и глотки, контроль уровня глюкозы и кальция в плазме крови, измерение внутриглазного давления.

17.5.5. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Это конкурентные высокоселективные высокоактивные антагонисты пептидных лейкотриенов C4, D4, E4, действующие на гладкие мышцы дыхательных путей и сосудистый эндотелий. Наиболее эффективны при лечении аспирин-индуцированной астмы.

Фармакокинетика: данные препараты показаны для приема внутрь. Всасывание быстрое и полное. Пища уменьшает всасывание *зафирлукаста*, поэтому препарат необходимо принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Экскреция происходит в основном с желчью. Связывается с белками на 99%.

Побочные эффекты: аллергические реакции, дисфункция печени. Профиль безопасности зафирлукаста уступает *монтелукасту*.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препаратов, зафирлукаст не рекомендуется при заболеваниях печени.

Особые указания: зафирлукаст проникает в грудное молоко, поэтому не рекомендуется кормящим матерям.

17.5.6. Моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса E

Омализумаб — это рекомбинантный препарат, состоящий из моноклональных антител человеческого и мышиного происхождения в соотношении 95 и 5% соответственно. Данный препарат рекомендован для базисной противовоспалительной терапии атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикоидов, показан пациентам 12 лет и старше.

Механизм: препарат блокирует свободные молекулы IgE, который является пусковым фактором для развития аллергических реакций. Препятствует взаимодействию IgE с тучными клетками и базофилами.

Фармакокинетика: после однократного подкожного введения всасывание происходит медленно, C_{max} в сыворотке крови через 7–8 дней. $T_{1/2}$ у пациентов с бронхиальной астмой составляет 26 дней.

Особые указания: следует с осторожностью применять омализумаб у больных с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

17.5.7. Стабилизаторы мембран тучных клеток

Стабилизаторы мембран тучных клеток широко используются для лечения больных с легким или среднетяжелым течением бронхиальной астмы, а также с аллергическим ринитом.

Механизм действия обусловлен торможением высвобождения из клеток-мишеней, особенно из тучных клеток, медиаторов аллергии — гистамина и других биологически активных веществ. Высвобождение этих веществ из гранул тучных клеток происходит при взаимодействии на поверхности клетки антигена с антителом. Предполагают, что *кетотифен* и *кромоны* опосредованно тормозят поступление в клетку необходимых для дегрануляции ионов Ca^{2+}, блокируя проводимость мембранных каналов для ионов Cl^-, а также ингибируют фосфодиэстеразу и процесс окислительного фосфорилирования (рис. 17.6).

Фармакокинетика: кетотифен практически полностью всасывается при приеме внутрь. Биодоступность составляет 50%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2–4 ч. С белками плазмы связывается на 75%. Выводится из организма в основном с мочой.

Молекула *кромогликата натрия* высокополярна, обладает липофобными и кислотными свойствами. Плохо всасывается в ЖКТ. Медленная абсорбция лекарственного средства обеспечивает его относительно длительное присутствие на слизистой оболочке бронхов. После ингаляции дозированного аэрозоля примерно 10% препарата абсорбируется из дыхательных путей в системный кровоток. Остальная часть выводится с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается и выводится из организма через пищеварительный тракт, из которого в системный кровоток всасывается вновь 1%. Около 65% препарата связы-

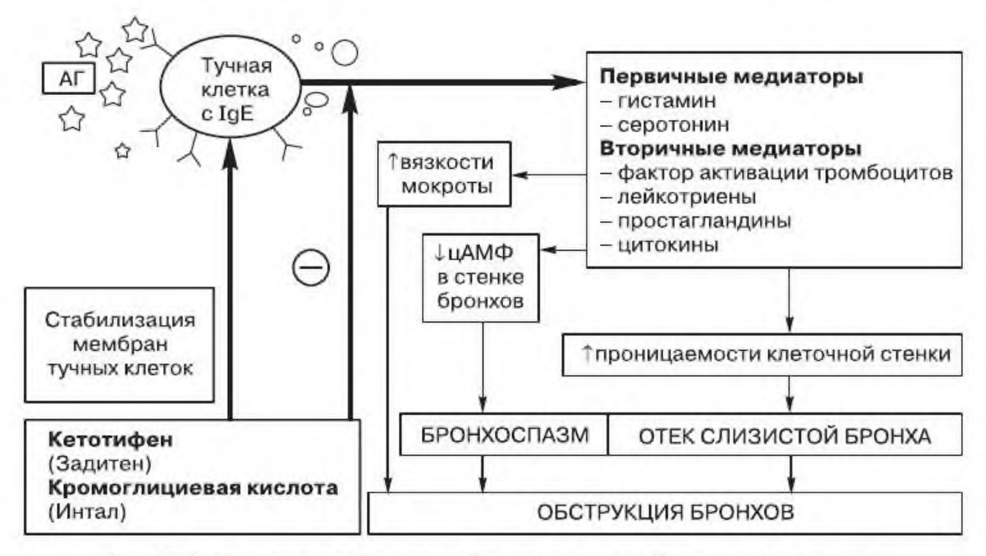


Рис. 17.6. Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток: *АГ* — антиген

вается с белками плазмы и не метаболизируется. Связь с белками плазмы до 89%. Выводится из организма в неизменном виде с мочой (около 70%) и калом (около 30%).

Побочные эффекты: кетотифен может вызывать слабость, сонливость, легкое головокружение, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопению, редко — аллергические реакции.

Среди побочных эффектов кромогликата натрия описаны раздражение полости рта и верхних дыхательных путей.

АНТИМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Учитывая наличие комфортных условий (влажная и теплая среда), дыхательные пути контактируют с огромным разнообразием вирусов, бактерий, грибов, паразитов. В результате их влияния происходит развитие различных инфекций респираторного тракта, таких как бронхит, фарингит, синусит, пневмония, туберкулез и т. д. В связи с этим существует целый ряд антибиотиков, используемых для лечения бронхо-легочных заболеваний. Подробное описание препаратов представлено в соответствующих главах учебника.

— Противотуберкулезные средства (см. п. 37.4 «Противотуберкулезные средства»): изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, офлоксацин и т. д.

— Антимикробные лекарственные средства (см. гл. 37 «Антибактериальные и химиотерапевтические лекарственные средства»): пенициллины (амоксициллин, ампициллин и т. д.), цефалоспорины (цефтриаксон, цефепим и т. д.), макролиды (азитромицин, джозамицин, кларитромицин и т. д.), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин).

Таблица 17.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Беклометазон (*Beclomethasonum*)	Бекодиск	Порошок для ингаляций 200 доз по 50, 100 и 200 мкг	1–2 ингаляции (200–400 мкг) в сутки или до 1600 мг в сутки в 4 приема. После применения полоскать рот и глотку (для профилактики кандидамикоза). С осторожностью применять при туберкулезе
Будесонид (*Budesonidum*)	Пульмикорт Турбухалер	Порошок для ингаляций 100 или 200 доз по 100 и 200 мкг	Ингаляционно 200–400 мкг один раз в сутки или 100–400 мкг два раза в сутки. После ингаляции полоскать рот и глотку (для профилактики кандидамикоза). С осторожностью применять при туберкулезе

Окончание табл. 17.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Флутиказон (*Fluticasonum*)	Фликсотид	Порошок для ингаляций (ротадиск) 4 дозы по 50, 100 и 250 мкг	Ингаляционно 100–1000 мкг два раза в сутки. После ингаляции полоскать рот и глотку (для профилактики кандидамикоза). С осторожностью применять при туберкулезе
Кромоглициевая кислота (*Acidum cromoglycicum*)	Интал	Порошок для ингаляций в капсулах по 20 мг	Ингаляционно 4 раза в сутки: 1 капсула на ночь, 1 утром, 2 в течение дня. Эффективен только как средство предупреждения бронхоспазма
Кетотифен (*Ketotiphenum*)	Зетифен Задитен	Таблетки по 0,001 г	Внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки. После приема препарата воздерживаться от управления автомобилем и приема спиртных напитков
Зафирлукаст (*Zafirlukastum*)	Аколат	Таблетки по 0,02 г	По 1 таблетке 2 раза в сутки
Сальбутамол (*Salbutamolum*)	Вентолин Вентодиск	Дозированный аэрозоль 200 доз по 100 мкг Порошок для ингаляций по 200 или 400 мкг	Для купирования приступа бронхоспазма 1–2 ингаляции (100–200 мкг)
Фенотерол (*Fenoterolum*)	Беротек	Дозированный аэрозоль 300 доз по 200 мкг	По 1 ингаляции 2–3 раза в день
Формотерол (*Formoterolum*)	Оксис турбухалер Форадил	Порошок для ингаляций 60 доз по 4,5 мг	Для профилактики бронхоспазма 1–2 ингаляции (4,5–9 мкг) 1–2 раза в сутки
Ипратропия бромид (*Ipratropii bromidum*)	Атровент	Дозированный аэрозоль 300 доз по 20 мкг	По 2 ингаляции (40 мкг) 3–6 раз в сутки. С осторожностью применять при закрытоугольной глаукоме
Аминофиллин (*Aminophyllinum*)	Эуфиллин	Таблетки по 0,015 г	По 1 таблетке 1–3 раза в день после еды
Теофиллин (*Theophyllinum*)	Теопэк	Таблетки с медленным высвобождением теофиллина по 0,3 г	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки (с интервалом 12–24 ч)

ГЛАВА 18

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Кардиотонические средства — лекарственные средства, повышающие сократимость миокарда, применяются для стимуляции сокращений сердца при острой и хронической сердечной недостаточности (табл. 18.2).

Сердечная недостаточность — патологическое состояние, при котором сердечный выброс не в состоянии обеспечить нормальную перфузию (кровоснабжение) органов и тканей. Данный клинический синдром связан с ухудшением способности сердца к накоплению объема крови и опорожнению вследствие повреждения миокарда (рис. 18.1). Развитию сердечной недостаточности могут способствовать такие заболевания, как артериальная гипертензия, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, миокардит и т. д.

Симптомы, характерные для данного заболевания: быстрая утомляемость, отеки, снижение физической активности, одышка. Сердечная недостаточность характеризуется нарушением сократительной функции миокарда.

К развитию сердечной недостаточности приводят две группы причин:

1. Заболевания, первично поражающие миокард (миокардиты, интоксикации, анемия и др.).

2. Вторичная перегрузка миокарда увеличенным давлением или объемом крови (сужение или недостаточность клапанного аппарата сердца и др.).

По скорости развития заболевания различают острую (минуты–дни) и хроническую (месяцы–годы) сердечную недостаточность.

По степени вовлеченности в заболевание различных отделов миокарда различают сердечную недостаточность левых или правых отделов сердца (предсердий, желудочков) и тотальную (полную) сердечную недостаточность.

Рис. 18.1. Нормальный миокард (А) и миокард при сердечной недостаточности (Б и В)

Застой крови в малом круге кровообращения (в легких), обусловленный недостаточностью левых отделов сердца, приводит к одышке, а в тяжелых случаях — к отеку легких (сердечной астме).

Застой в большом круге кровообращения приводит к гипоксии, проявляющейся цианозом кожи и слизистых; задержке жидкости; отекам печени, подкожной клетчатки; дистрофии органов и тканей.

Если в поврежденном миокарде оказываются участки проводящей системы сердца, то могут развиться нарушения сердечного ритма. Необходимость поддержания сократительной активности миокарда приводит к преобладанию катаболических процессов в энергетическом обмене и во всех видах пластического метаболизма.

Катаболический сдвиг метаболизма происходит на уровне органелл кардиомиоцитов (дистрофия, а затем повреждение сократительного аппарата) и на молекулярном уровне — снижение эффективности энергетического обмена (карнитиновой системы β-окисления жирных кислот, являющихся главным источником энергии для сокращения миокарда человека).

В периферических тканях из-за дефицита кислорода и снижения синтеза компонентов комплексов дыхательной цепи происходит торможение митохондриального окисления с запуском гликолиза и накоплением кислых продуктов, что ведет к усугублению патологического процесса в миокарде.

Существует два подхода к повышению сократительной активности миокарда:

1. Повышение силы и уменьшение частоты сердечных сокращений (кардиотоническое действие экономизирующего типа). Этот подход используется преимущественно при хронических формах тотальной сердечной недостаточности с учащенным ритмом (тахикардией). В качестве лекарственных средств, обладающих кардиотоническим действием и уменьшающих частоту сердечных сокращений, используются гликозидные инотропные средства (*сердечные гликозиды*).

2. Повышение силы и частоты сердечных сокращений (кардиотоническое действие стимулирующего типа, или кардиостимулирующее действие). Этот подход используется преимущественно при острых формах левожелудочковой сердечной недостаточности (отек легких) с редким ритмом (брадикардией). В качестве лекарственных средств, обладающих кардиостимулирующим действием, используются негликозидные инотропные средства.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Кардиотонические средства гликозидной структуры (сердечные гликозиды):

— Препараты наперстянки:
  - наперстянки пурпурной: дигитоксин
  - наперстянки шерстистой: дигоксин, лантозид С

— Препараты строфанта:
  - строфанта Комбе: строфантин К
  - строфанта гладкого: уабаин

— Препараты ландыша: коргликон

Кардиотонические средства негликозидной структуры:

— Средства, повышающие уровень цАМФ в кардиомиоцитах:

- β_1-адреномиметики: добутамин, допамин
- ингибиторы фосфодиэстеразы:

  Производные бипиридина: амринон, милринон

  Производные имидазола: эноксимон, пироксимон

  Производные бензимидазола: пимобендан

  Метилксантины: теофиллин, кофеин

— Средства, повышающие чувствительность тропонина С к кальцию: левосимендан

— Стимуляторы метаболизма миокарда: таурин, L-карнитин, веснаринон

18.1. Кардиотонические средства гликозидной структуры

Сердечные гликозиды: дигитоксин (Дигофтон), дигоксин (Ланикор), ланатозид С (Целанид, Изоланид), строфантин К, коргликон.

(D-дигитоксоза-H_2O)$_3$

Дигитоксин

(D-дигитоксоза)$_3$

Дигоксин

2 молекулы дигитоксозы
+1 молекула ацетилдигитоксозы
+1 молекула D-глюкозы

Ланатозид С

β-D-глюкоза
+D-цимароза
(К-строфантин-β) или α-D-глюкоза
+D-цимароза (К-строфантозид)

Строфантин К

Настои наперстянки, содержащие сердечные гликозиды, издавна использовались в народной медицине для устранения отеков и чувства перебоев в работе сердца. В клинической медицине эти средства впервые были успешно использованы в конце XVIII века Э. Дарвином и У. Уайтерингом у больных с сердечной недостаточностью. Открытие кардиотонических и диуретических свойств препаратов наперстянки было в медицине того времени событием первостепенной значимости. Сегодня в группе сердечных гликозидов насчитывается около 300 веществ, но в клинической практике применяют лишь некоторые из них.

Сердечные гликозиды получают из растительного лекарственного сырья, в частности из различных видов наперстянки (пурпурной, ржавой и шерстистой), строфанта (гладкого, Комбе), ландыша и морского лука.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и сахаров (гликона). Агликон представляет собой стероидную структуру (циклопентанпергидрофенантрен), которая у большинства гликозидов связана с ненасыщенным лактоновым кольцом. Агликон обеспечивает фармакодинамические свойства сердечных гликозидов, в том числе их главное действие — кардиотоническое.

Фармакокинетические свойства сердечных гликозидов, прежде всего растворимость в воде, липидах и способность к кумуляции (фиксации гликозидов в тканях миокарда), обеспечиваются сахаристой частью, которая также оказывает влияние на активность и токсичность сердечных гликозидов.

Рецептором действия сердечных гликозидов в миокарде является магнийзависимая натрий-калиевая транспортная аденозинтрифосфатаза (Na^+, K^+-АТФаза), находящаяся на наружной поверхности мембраны кардиомиоцита. Этот фермент, являющийся каталитической основой Na^+, K^+-насоса, был открыт в 1960 г.

Влияние сердечных гликозидов на кардиомиоцит заключается в угнетении активности Na^+, K^+-АТФазы, что затрудняет осуществляемый этим ферментом обмен ионов натрия на ионы калия. Повышение содержания внутриклеточного натрия приводит к повышению активности натрий-кальциевого обменного механизма (активации Na^+, Ca^{2+}-АТФазы), что способствует повышению содержания внутри клетки ионов кальция

за счет дополнительного их высвобождения из саркоплазматического ретикулума. Повышение концентрации внутриклеточного кальция приводит к большей активности сократительных белков и, как следствие, к увеличению силы сердечных сокращений, повышению тонуса сердечной мышцы и уменьшению размеров камер сердца. Увеличение сердечного выброса приводит к улучшению кровенаполнения предсердий и желудочков во время фазы расслабления миокарда (диастолы), что ведет к улучшению кровоснабжения самого миокарда и еще более эффективному выбросу крови во время систолы (рис. 18.2).

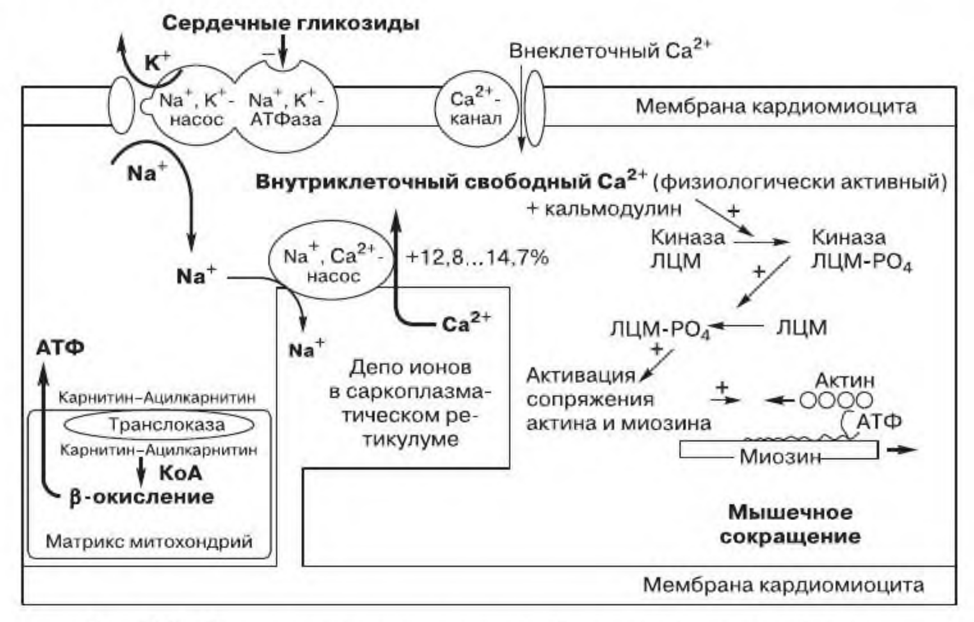


Рис. 18.2. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов: *ЛЦМ* — легкие цепи миозина; *АТФ* — аденозинтрифосфат; КоА — коэнзим А

Возможно, дигиталис усиливает входящий кальциевый ток из внеклеточного пространства через кальцевые каналы L-типа, при этом допускается, что угнетение Na^+, K^+-насоса сарколеммы служит сигналом для механизма, усиливающего кальциевый ток.

Действие сердечных гликозидов на миокард выражается в следующих основных эффектах:

1. ***Положительный инотропный эффект*** (греч. *inos* — волокно, мускул; *tropos* — направление) — увеличение силы сердечных сокращений. Систола становится более сильной и короткой; при сердечной недостаточности увеличивается ударный и минутный объем сердца.

2. ***Отрицательный хронотропный эффект*** (греч. *chronos* — время) — урежение сердечного ритма и удлинение диастолы, связанное с усилением парасимпатического влияния (ваготропное действие). Сердечные гликозиды повышают чувствительность сердца к ацетилхолину.

3. ***Отрицательный дромотропный эффект*** (греч. *dromos* — дорога) — прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца. Сердечные гликозиды угнетают проводимость в атриовентрикулярном (предсердно-желудочковом) узле, уменьшают скорость проведения возбуждения от синусового узла («водителя ритма») к миокарду. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полную атриовентрикулярную блокаду и остановку сердца.

4. ***Положительный батмотропный эффект*** (греч. *bathmos* — порог) — в терапевтических дозах сердечные гликозиды увеличивают возбудимость миокарда за счет повышения внутриклеточного уровня ионов кальция, снижения содержания ионов калия в клетках синусового узла и появления деполяризационных постпотенциалов.

При увеличении дозы сердечных гликозидов до токсических значений может развиться выраженное снижение уровней ионов калия и магния в миокарде. Это приводит к повышению автоматизма эктопических (внесинусовых) очагов водителей ритма, которыми могут быть любые участки проводящей системы в предсердиях и желудочках. Активация эктопических очагов сопровождается экстрасистолами (преждевременными сокращениями всего сердца или его отделов).

Таким образом, с прямым действием сердечных гликозидов на сердце связаны дозозависимые изменения таких функций сердечной мышцы, как возбудимость и автоматизм.

Влияние сердечных гликозидов на проводимость миокарда обусловлено дозозависимым рефлекторным (ваготоническим) действием.

При применении сердечных гликозидов миокард начинает работать в экономном режиме (сильные, но редкие сокращения). Повышение сердечного выброса приводит к улучшению кровоснабжения и оксигенации органов и тканей, нормализуется гемодинамика самого миокарда.

Сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на почки. Блокада Na^+, K^+-АТФазы приводит к торможению реабсорбции натрия и усилению диуреза.

Действие сердечных гликозидов на ЦНС связано с нормализацией кровоснабжения мозга, уменьшением отеков, одышки, чувства сердцебиения и улучшением общего самочувствия больного.

Следует учитывать, что оптимальное действие сердечных гликозидов зависит от дозы и способа их введения. По образному выражению С.П. Боткина, «назначение сердечных гликозидов — всегда эксперимент у постели больного».

Чем больше доза и короче $T_{1/2}$ ЛВ, тем быстрее наступает их эффект, и чем больше оптимальная доза отличается от токсической, тем эффективнее и безопаснее лечение. Механизм действия всех сердечных гликозидов одинаков, и поэтому эти вещества взаимозаменяемы.

Для нормальной сократительной и ритмичной деятельности сердца необходимо достаточное содержание ферментов митохондриального матрикса. Их активность обеспечивает образование, транспорт и использование

энергии (на сократительную деятельность сердца тратится 60–70% образующейся энергии).

Дигитоксин — неполярный (содержит одну гидроксильную группу) сердечный гликозид с наибольшей продолжительностью действия. Действие препарата при приеме внутрь начинается через 1–4 ч, пик действия — через 8–14 ч, продолжительность присутствия в организме после однократно введенной дозы составляет 14–21 день. Препарат обладает выраженной кумуляцией. Как неполярный сердечный гликозид препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, биодоступность его составляет 95–100%. Белками плазмы связывается на 90–97%. Основная часть дигитоксина не метаболизируется и экскретируется с желчью в кишечник, где подвергается энтерогепатической циркуляции до тех пор, пока весь свободный от связи с белком дигитоксин не подвергнется метаболизму в печени. $T_{1/2}$ составляет 5–7 дней. Выделяется через ЖКТ.

Дигоксин — умеренно полярный сердечный гликозид, ниаболее широко применяемый в клинике. Кардиотонический эффект при приеме внутрь развивается через 30–120 мин и достигает максимума в течение 8 ч. При внутривенном введении действие наступает через 5–30 мин и достигает максимума через 3 ч. Биодоступность при использовании таблеток дигоксина внутрь составляет 60–85%, при введении препарата внутривенно — 70–85%. Белками плазмы связывается на 25–30%.

Существует образное выражение, что «каждое сердце нуждается в своей индивидуальной дозе наперстянки». Отрицательной особенностью сердечных гликозидов является наличие у них выраженных индивидуальных (видовых, половых, расовых и др.) различий по фармакокинетическим параметрам.

Терапевтическая концентрация дигоксина в крови составляет 1–2 нг/мл. Определение концентрации препарата в крови (мониторинг) позволяет осуществлять необходимую дозировку, избегая опасности интоксикации.

Индивидуальная насыщающая суточная доза (ИНСД) сердечных гликозидов — это весовое количество сердечных гликозидов, при котором достигается максимальный благоприятный эффект без признаков дигиталисной интоксикации. Эту дозу находят эмпирически, она может не совпадать со средней насыщающей суточной дозой, рассчитанной по массе тела для большинства больных. При достижении насыщения (снижении частоты сердечных сокращений до 60–70 уд./мин, уменьшении отеков и одышки) используются индивидуальные поддерживающие суточные дозы (ИПСД):

ИПСД (мг) = ИНСД (мг) × Суточная элиминация дигоксина (%)/100.

При невозможности проведения мониторинга достижение насыщения проводится с использованием сложных схем насыщения миокарда (быстрая, умеренно быстрая или медленная дигитализация) при постоянном клиническом и ЭКГ-контроле. Наиболее безопасна и поэтому более распространена медленная схема дигитализации, при которой ИПСД на 5–7-е

сутки (время полного выведения дигоксина из организма) достигает фиксированного уровня суточной элиминации и становится равной ИНСД.

Экскреция неизмененного дигоксина осуществляется в основном почками. $T_{1/2}$ составляет 32–48 ч. У больных с хронической почечной недостаточностью почечный клиренс дигоксина уменьшается. По сравнению с дигитоксином дигоксин меньше кумулирует, в меньшей степени урежает ритм сердца.

Ланатозид С — умеренно полярный сердечный гликозид, действующий подобно дигоксину. Лучше переносится пожилыми больными (оказывает более «мягкий» эффект). При приеме внутрь начало действия развивается через 40–60 мин, максимум действия 1,5–4,5 ч. Его биодоступность составляет 40–60% , связь с белками плазмы крови 20–25% . $T_{1/2}$ составляет 28–36 ч, полное выведение препарата происходит через 5–7 дней.

Строфантин К — полярный (содержит пять гидроксильных групп) сердечный гликозид сильного, быстрого и короткого действия со слабой способностью к кумуляции и максимальной выраженностью инотропного эффекта. Препарат плохо всасывается из ЖКТ в кровь, поэтому его вводят только внутривенно. При внутривенном введении действие строфантина К начинается через 2–10 мин, достигая максимума через 15–30 мин, продолжительность его действия 1,5 ч. Полное выведение препарата происходит через 2–3 дня. Выводится быстро почками в неизмененном виде.

При передозировке сердечных гликозидов (прежде всего, сильно кумулирующих) развивается гликозидная интоксикация, при которой вновь появляются признаки сердечной недостаточности и которая проявляется в виде комплекса кардиальных и внекардиальных эффектов.

Основные кардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

1. Нарушения автоматизма и возбудимости сердца — аритмии, чаще в форме желудочковых экстрасистол, возникающих после определенного числа (одного или двух) нормальных сердечных сокращений (бигеминия — экстрасистолы после каждого нормального сердечного сокращения, тригеминия — экстрасистолы после каждых двух нормальных сокращений сердца). Причиной нарушений является снижение в миокарде уровней калия и магния. Коррекция нарушений автоматизма — восполнение дефицита калия и магния, связывание сердечных гликозидов специфическими (Дигибинд) и неспецифическими (Унитиол, ЭДТА) антагонистами, назначение противоаритмических средств (Дифенин).

2. Нарушения проводимости сердца — нарастающая предсердно-желудочковая блокада и урежение ритма вплоть до полной «поперечной» блокады и остановки сердца. Причина нарушений проводимости — чрезмерная активность блуждающих нервов. Коррекция нарушений проводимости — назначение М-холиноблокаторов (атропин).

Основные внекардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

1. Судорожный синдром — непроизвольные сокращения скелетных мышц (в первую очередь, икроножных), связанные со снижением уровня калия и магния.

2. Диспепсия (тошнота, рвота) — возникает из-за токсического возбуждения пусковой зоны рвотного центра.

3. Нарушения зрения (ксантопсия) — видение окружающих предметов в желто-зеленом цвете, связанное с токсическим действием сердечных гликозидов на зрительные нервы.

При отравлении сердечными гликозидами развивается снижение содержания ионов калия в кардиомиоцитах, поэтому используются препараты калия. Взаимодействие с другими препаратами см. в табл. 18.1.

Таблица 18.1

Нежелательные реакции при одновременном приеме кардиотонических средств с другими лекарственными средствами

Кардиотонические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Сердечные гликозиды	Амиодарон	Повышение концентрации гликозидов вплоть до токсического уровня
	Антацидные средства	Нарушение всасывания гликозидов, снижение их концентрации в крови
	Антагонисты кальция (верапамил)	Возможно повышение концентрации гликозидов в крови
	Глюкоза (раствор для в/в введения)	Инактивация гликозидов в растворе стабилизаторами глюкозы
	Пропафенон (ритмонорм)	Возможно повышение концентрации гликозидов в крови
	Спиронолактон	Возможно повышение $T_{1/2}$ дигоксина
	Суксаметоний (дитилин)	Повышение токсичности сердечных гликозидов
	Квинидин	Возможно повышение концентрации гликозидов в крови
	Холестирамин (колестипол)	Уменьшение всасывания гликозидов

18.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры

Негликозидные инотропные средства применяются в клинической практике с 80-х годов XX века. По сравнению с гликозидными средствами они обладают более выраженным положительным инотропным действием, сопровождающимся увеличением частоты сердечных сокращений. Надежды на применение этой группы лекарственных средств вместо сердечных гликозидов у больных с хронической сердечной недостаточностью не оправдались, так как их назначение сопровождалось увеличением

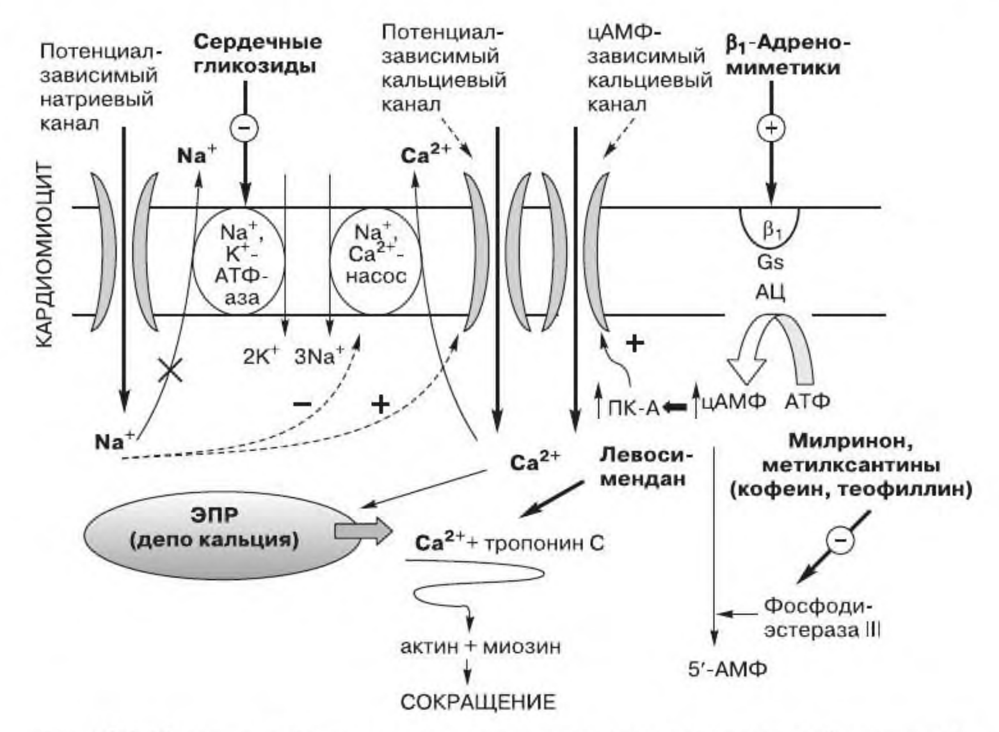


Рис. 18.3. Механизм действия кардиотонических средств негликозидной структуры: *ЭПР* — эндоплазматический ретикулум; *АТФ* — аденозинтрифосфат; *цАМФ* — циклический аденозинмонофосфат; *АЦ* — аденилатциклаза; *ПК-А* — протеинкиназа А; *Gs* — Gs-белок

летальности. Поэтому в настоящее время они используются только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности, а также у больных с рефрактерной к сердечным гликозидам сердечной недостаточностью (рис. 18.3).

Стимуляторы β_1***-адренергических рецепторов миокарда***: добутамин, допамин (Дофамин).

Добутамин и допамин применяют при острой сердечной недостаточности в/в капельно. Действуют коротко, минуты. При длительном применении развивается толерантность.

Добутамин избирательно стимулирует β_1-адренорецепторы миокарда, повышает сократимость миокарда, усиливает частоту сердечных сокращений.

Допамин (Дофамин) — средство выбора при кардиогенном шоке, так как в средних терапевтических дозах препарат расширяет кровеносные сосуды внутренних органов и оптимизирует кровоснабжение почек, кишечника и др.

Из побочных эффектов возможны: тахикардия, аритмия.

Ингибиторы фосфодиэстеразы: *производные бипиридина*: амринон, милринон; *производные имидазола*: эноксимон, пироксимон; *производные бензимидазола*: пимобендан; *метилксантины*: теофиллин, кофеин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III типа приводят к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и ионов кальция за счет активации медленных кальциевых каналов L-типа.

Возможно, что положительный инотропный эффект *амринона* обусловлен также блокадой аденозиновых A_1-рецепторов. Выраженный кардиотонический эффект при в/в введении амринона наступает в течение 10 мин.

Амринон и *милринон* вводятся в/в, оказывают положительное инотропное и сосудорасширяющее действие. Амринон связывается с белками плазмы крови на 10–40%, метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ у больных с сердечной недостаточностью 5–8 ч. Выводится почками 63%, в неизмененном виде выводится 10–40%. С фекалиями выделяется 18%.

Побочные эффекты: гипотензия, тахикардия, нарушения ритма сердца.

Пимобендан частично ингибирует фосфодиэстеразу III типа и одновременно повышает чувствительность миофибрилл сердца к ионам кальция. Препарат не только усиливает сократительную функцию миокарда, но и одновременно обеспечивает артериальную вазодилатацию.

Также к числу препаратов, оказывающих кардиотоническое действие за счет механизмов, не связанных со стимуляцией катехоламинергических рецепторов, относятся производные метилксантина (теофиллин, кофеин и др.). Однако применение этих препаратов в качестве кардиотоников ограничено в связи с тем, что их положительное инотропное действие сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений, возрастанием потребления миокардом кислорода, повышением АД, возбуждающим влиянием на ЦНС. Кроме того, увеличивая коронарный кровоток, метилксантины способствуют его перераспределению в неишемизированные зоны миокарда.

Средства, повышающие чувствительность тропонина С к кальцию: левосимендан.

Левосимендан повышает чувствительность тропонина С к кальцию. Поэтому для усиления сократимости не требуется дополнительного поступления ионов кальция, усиливает систолу, не влияя на диастолу. Кроме того, активирует АТФ-зависимые K^+-каналы ангиомиоцитов. Это приводит к расширению артерий и снижению постнагрузки на сердце.

Применяется в/в капельно, действует коротко.

Стимуляторы метаболизма миокарда: веснаринон, таурин, L-карнитин.

Особенности механизма действия *веснаринона* состоят в том, что он способствует открытию потенциалзависимых кальциевых и натриевых каналов, удлиняет потенциал действия в клетках миокарда и ингибирует фосфодиэстеразу III типа. Тем самым веснаринон усиливает сердечные сокращения.

Таблица 18.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Дигитоксин (*Digitoxinum*)	Дигофтон	Таблетки по 0,0001 г Свечи по 0,00015 г	Дозы препарата строго индивидуальны. При поддерживающей терапии назначается обычно по 1 таблетке 1 раз в день за 30–40 мин до еды
Дигоксин (*Digoxinum*)	Ланикор	Таблетки по 0,00025 и 0,001 г Ампулы по 1 мл 0,025% р-ра	Дозы препарата строго индивидуальны. При поддерживающей терапии назначается обычно по 1 таблетке 2 раза в день за 30–40 мин до еды
Ланатозид С (*Lanatosidum C*)	Изоланид Целанид	Таблетки по 0,00025 г Ампулы по 1 мл 0,02% р-ра для инъекций	То же
Строфантин К (*Strophanthinum K*)	Строфантин К	Ампулы по 1 мл 0,025% и 0,05% р-ра для инъекций	При дигитализации вводится обычно по 1 мл 1 раз в сутки в/в в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия (5–7–10 дней). При острой сердечной недостаточности вводится по 0,3 мл в/в струйно в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия

ГЛАВА 19

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нарушения ритма сердца могут осложнять течение сердечно-сосудистых, а также других заболеваний. Их лечение определяется целым рядом факторов. У некоторых пациентов с органическими заболеваниями сердца нарушения ритма могут стать причиной смерти. Аритмии способны существенно снижать качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за нарушений гемодинамики, психологического дискомфорта и необходимости постоянного приема антиаритмических препаратов.

Ритм сердечной деятельности в норме зависит от активности водителя ритма — синусового (синоатриального) узла, Р-клетки (пейсмекеры) которого обладают автоматизмом и способны во время диастолы спонтанно генерировать потенциал действия. Специфическая мускулатура образует в сердце проводящую систему, доставляющую нервные импульсы к рабочему миокарду (рис. 19.1).

Для объяснения особенности действия антиаритмических средств представлена характеристика ионных токов в связи с фазами потенциала действия (рис. 19.2).

Фаза 0 («нулевая фаза») — быстрая деполяризация клеточной мембраны, обусловленная быстрым входящим током ионов натрия через быстрые каналы (или кальция — в клетки синусового узла). Нулевая фаза определяет одну из важнейших функций миокарда — проводимость.

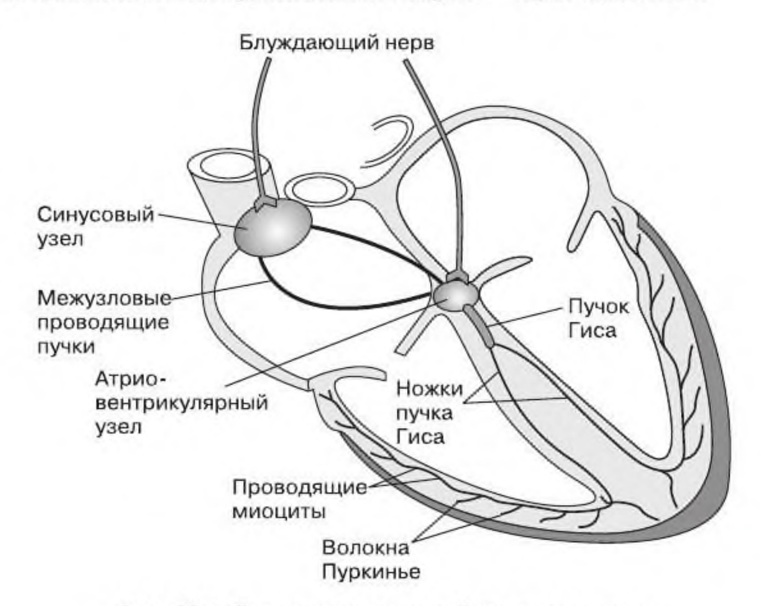


Рис. 19.1. Строение проводящей системы сердца

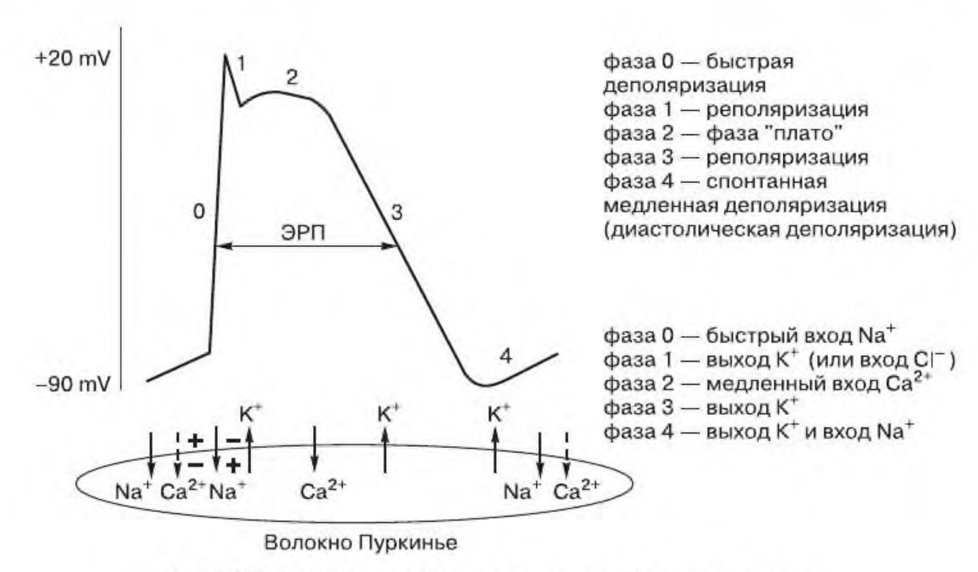


Рис. 19.2. Потенциал действия проводящей системы сердца: *ЭРП* — эффективный рефрактерный период

Фаза I — ранняя быстрая реполяризация, обусловленная транспортом ионов натрия. На транспорт ионов в первую фазу не влияет ни одно лекарственное средство.

Фаза II — медленная реполяризация, вызванная медленным движением ионов кальция в цитоплазму клетки. Вторая и последующие фазы потенциала действия отвечают за автоматизм миокарда.

Фаза III — конечная фаза быстрой реполяризации, во время которой ионы калия перемещаются из клетки.

Фаза IV — состояние полной медленной деполяризации (потенциал покоя), когда ионы калия перемещаются обратно внутрь клетки, а ионы натрия и кальция — из нее. Мембранный потенциал медленно достигает порогового уровня.

Потенциал действия кардиомиоцитов связан с двумя деполяризующими потоками: быстрым натриевым током и медленным кальциевым током. В синусовом и атриовентрикулярном узлах осуществляется кальциевый ток, но он происходит медленно, и между предсердиями и желудочками возникает пауза — рефрактерный период. Активность Р-клеток синусового и атриовентрикулярного узлов регулируется изменением проницаемости клеточной мембраны для калия, снижение которой вызывает их деполяризацию. Водители ритма и клетки проводящей системы сердца получают вегетативную иннервацию.

Нормальная функция синусового, атриовентрикулярного узлов и других отделов проводящей системы сердца может быть нарушена, что приводит к появлению аритмии.

Аритмия — это нарушение частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения отделов сердца. Аритмия может возникнуть в результате изменений биохимических процессов в сердце, его кровоснабже-

ния, нейроэндокринной регуляции, гуморальных влияний на миокард, что обусловлено различными заболеваниями сердца (пороками сердца, ИБС, инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и др.). Причиной развития аритмий может являться и ненормальное возникновение импульсов, то есть патологические изменения автоматизма сердца, проявляющиеся нарушением генерации импульсов в синусовом узле и образованием эктопических (внесинусовых) очагов возбуждения (эктопических водителей ритма).

Ненормальное проведение импульсов по проводящей системе сердца (нарушение проводимости) может проявляться в различных формах блокады сердца.

Формы нарушения ритма сердца:

1. Синусовая тахикардия: ритм правильный, частый (частота сердечных сокращений в пределах 100–180 уд./мин). Возникает как реакция на различные стрессовые факторы (волнение, страх, физическую нагрузку) и патологические состояния (лихорадку, гипотонию, тиреотоксикоз и др.).

2. Синусовая брадикардия — снижение частоты сердечных сокращений менее 60 уд./мин. Причины — повышение внутричерепного давления, микседема, передозировка сердечных гликозидов, β-адреноблокаторов.

3. Экстрасистолия — преждевременное сокращение всего сердца или отельных его камер, вызванное возбуждением из эктопического очага. Экстрасистолия встречается при любых заболеваниях сердца.

4. Пароксизмальная тахикардия (пароксизмальный приступ) — внезапное увеличение частоты сердечных сокращений более 130 уд./мин. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии возникают по механизму повторного возбуждения (*re-entry*) в синусовом, атриовентрикулярном узлах и миокарде предсердий или при повышении автоматизма клеток проводящей системы в предсердиях.

5. Мерцательная аритмия — «бред сердца». Мерцание предсердий обусловлено подергиванием отдельных мышечных пучков, то есть происходит полная дезорганизация деполяризации предсердий. Эффективные сокращения предсердий отсутствуют. Частота сокращения желудочков при мерцательной аритмии может достигать 200 уд./мин. Причины мерцательной аритмии: атеросклероз, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, пороки сердца и т. д.

6. Нарушение проводимости, которое выражается в различных «блокадах» сердца.

К антиаритмическим препаратам относят лекарственные средства, изменяющие электрические свойства клеток миокарда. Основной механизм действия антиаритмических средств — воздействие на ионные токи и каналы, участвующие в формировании потенциала действия. Кроме того, некоторые антиаритмические средства обладают дополнительной фармакологической активностью, которая может обусловливать дополнительное антиаритмическое действие препарата или развитие нежелательных лекарственных реакций (табл. 19.2). Взаимодействие с другими ЛС см. в табл. 19.1.

Согласно общепринятой классификации, предложенной E. Vaughan-Williams (1969), выделяют следующие классы антиаритмических средств.

Таблица 19.1

Нежелательные реакции при одновременном приеме антиаритмических средств с другими лекарственными средствами

Антиаритмические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Хинидин	Препараты, повышающие pH мочи (антациды, ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат)	Увеличение реабсорбции хинидина в почках — увеличение токсичности хинидина за счет повышения его концентрации в крови
	Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин)	Уменьшение общего клиренса хинидина, увеличение его $T_{1/2}$
	Пимозид	Усиление аритмогенного эффекта хинидина
Прокаинамид (Новокаинамид)	β-Адреноблокаторы	Потенцирование гипотонии
	Диуретики, вызывающие гипокалиемию	Усиление аритмогенного эффекта хинидина
	Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин)	Уменьшение общего клиренса прокаинамида, увеличение его $T_{1/2}$
Морацизин (Этмозин)	Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин)	Уменьшение общего клиренса морацизина на 49%, увеличение его $T_{1/2}$ и плазменной концентрации
	Метилксантины (теофиллин)	Увеличение общего клиренса морацизина, уменьшение его $T_{1/2}$ и плазменной концентрации
Лидокаин	β-Адреноблокаторы	Снижение печеночного кровотока, замедление метаболизма и увеличение токсичности лидокаина
Амиодарон	Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, дифенин	Амиодарон увеличивает концентрации взаимодействующих препаратов в плазме крови. Дозы указанных препаратов должны быть уменьшены на 30%
	Антикоагулянты непрямого действия	Амиодарон ингибирует метаболизм и увеличивает концентрации взаимодействующих препаратов в плазме крови. Дозы указанных препаратов должны быть уменьшены на 30–50%
	Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина вплоть до токсического уровня
	Дифенин	Амиодарон увеличивает концентрацию дифенина с усилением аритмогенного эффекта и/или токсичности

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолиях

— Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)
  - подкласс IA — хинидиноподобные средства: хинидин, прокаинамид (Новокаинамид), дизопирамид
  - подкласс IB: лидокаин, фенитоин (Дифенин), мексилетин
  - подкласс IC: пропафенон, лаппаконитин (Аллапинин), флекаинид, этмозин, этацизин

— β-Адреноблокаторы
  - неселективные: пропранолол (Анаприлин, Обзидан)
  - кардиоселективные: метопролол, атенолол

— Блокаторы калиевых каналов
  - средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия): амиодарон (соединяет в себе свойства I, II, III, IV групп), соталол (III, II)
  - избирательные блокаторы калиевых каналов: дофетилид, ибутилид, нибентан

— Блокаторы кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем

— Разные средства: сердечные гликозиды, аденозин, магния сульфат, препараты калия

Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах проводящей системы сердца

— М-холиноблокаторы: атропин

— Средства, стимулирующие β-адренорецепторы сердца: адреналин, изопреналин (Изадрин)

19.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолиях

19.1.1. Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Препараты этого класса блокируют открытые и инактивированные натриевые каналы кардиомиоцитов, что приводит к подавлению гетеротопных и эктопических очагов возбуждения и замедлению скорости деполяризации.

Подкласс IA ***Хинидиноподобные средства:*** хинидин, прокаинамид (Новокаинамид), дизопирамид (Ритмодан, Ритмилен).

$$H_2N-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

Прокаинамид

Дизопирамид

Препараты этого подкласса нарушают транспорт всех электролитов: ионов калия, натрия, кальция через мембрану кардиомиоцитов в 0, II, III и IV фазах потенциала действия (за исключением ионов калия в 0 фазе). Это приводит к снижению автоматизма эктопических водителей ритма и уменьшению проводимости импульсов в предсердно-желудочковом узле (за исключением хинидина, который вызывает тахикардию). Изменения потенциала действия под влиянием препаратов IA класса приводят к замедлению скорости распространения импульса и некоторому увеличению рефрактерного периода. Эти эффекты реализуются как в предсердной, так и в желудочковой ткани, следовательно препараты IA класса имеют потенциальную эффективность как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях.

Хинидин блокирует открытые «быстрые» натриевые каналы клеточной мембраны, снижает ее проницаемость и нарушает транспорт ионов калия, натрия и кальция, а также оказывает антихолинергическое действие, за счет которого происходит увеличение частоты сердечных сокращений. Препарат угнетает эктопические очаги возбуждения, увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период.

Биодоступность хинидина варьирует у различных больных и в среднем составляет 70–80%. При приеме препарата внутрь пик плазменной концентрации достигается через 1–1,5 ч. Хорошо связывается с белками плазмы — от 70 до 80%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет около 6 ч; выводится почками (в неизмененном виде от 10 до 50%). Экскреция хинидина увеличивается при низком значении pH мочи и снижается при его увеличении.

Применяется для купирования любых видов наджелудочковых и желудочковых аритмий (в сочетании с пропранололом).

Побочные эффекты: гипотония; аллергические реакции; головокружение; нарушения зрения; потеря аппетита, сухость во рту; гепатит; тромбоцитопения.

Прокаинамид подобно хинидину тормозит быстрый входящий ионный ток натрия, удлиняет рефрактерный период, понижает возбудимость и проводимость сердечной мышцы, подавляет образование импульсов в эктопических очагах возбуждения. Антиаритмический эффект препарата не сопровождается тахикардией.

При приеме внутрь препарат всасывается быстро и достаточно полно (75–95%), белками плазмы связывается на 15–20%. Метаболизируется в печени с образованием основного метаболита — N-ацетилпрокаинамида (приблизительно 25% от принятой дозы); у больных с быстрым процес-

сом ацетилирования 40% принятой дозы превращается в основной активный метаболит. $T_{1/2}$ прокаинамида составляет 2,5–4,5 ч, а N-ацетилпрокаинамида — около 6 ч. Пик плазменной концентрации после приема препарата внутрь достигается через 1–1,5 ч. Препарат выводится из организма через почки, 50–60% принятой дозы выводится в неизмененном виде. Кардиоактивный метаболит экскретируется медленнее, чем прокаинамид, и в случае нарушения функции почек или при сердечной недостаточности быстро кумулирует до токсических концентраций в крови.

Препарат используется как средство скорой помощи при угрожающих жизни желудочковых аритмиях и при пароксизмах мерцательной аритмии.

Побочные эффекты — агранулоцитоз, тахикардия, гипотония, головная боль, отеки, аллергические реакции, синдром системной красной волчанки, нервно-психические расстройства, диспепсия.

Дизопирамид оказывает выраженное антиаритмическое действие подобно хинидину. Хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, связывается белками плазмы на 50–80%, метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ равен 6–8 ч. Выводится в основном почками. Из побочных эффектов следует отметить М-холиноблокирующую активность (сухость во рту, паралич аккомодации, запор).

Подкласс IB: лидокаин, мексилетин (Мекситил), фенитоин (Дифенин).

$$2,6\text{-}(CH_3)_2C_6H_3\text{–}NH\text{–}C(=O)\text{–}CH_2\text{–}N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \cdot H_2O$$

Лидокаина гидрохлорид

$$2,6\text{-}(CH_3)_2C_6H_3\text{–}O\text{–}CH_2\text{–}CH(CH_3)\text{–}NH_2 \cdot HCl$$

Мексилетин

Препараты этого подкласса ускоряют транспорт ионов калия из клетки в III фазу потенциала действия (уменьшают эффективный рефрактерный период и не снижают силу сердечных сокращений) и замедляют транспорт ионов калия и натрия в IV фазу потенциала действия, поэтому не нарушают проведения возбуждения по проводящей системе. Действие препаратов IB класса реализуется преимущественно в миокарде желудочков, из-за чего эти ЛС обычно используют для лечения желудочковых аритмий.

Лидокаин обладает выраженным, но кратковременным антиаритмическим действием, а также оказывает незначительное коронарорасширяющее и калийсберегающее действие. Вводится парентерально, так как при

приеме внутрь подвергается пресистемному метаболизму в печени ($T_{1/2}$ около 100 мин). Биодоступность лидокаина при внутривенном введении почти полная, так как он создает максимальную концентрацию в крови «на острие иглы». Связывается с белками плазмы крови на 50–80%; метаболизируется в печени.

Показания к применению — профилактика опасных для жизни желудочковых аритмий на фоне инфаркта миокарда.

Лидокаин переносится хорошо, но возможны побочные эффекты: онемение языка и губ, затруднение речи, адинамия, сонливость, головокружение, судорожные реакции.

Мексилетин является структурным аналогом лидокаина, стойким и эффективным при приеме внутрь. Биодоступность его составляет 90–100%, метаболизируется в печени; $T_{1/2}$ составляет 5–15 ч. Побочные эффекты: рвота, диарея, головокружение, нарушения зрения и речи, беспокойство, тремор.

Фенитоин (Дифенин) был синтезирован как противосудорожный препарат, но вместе с тем у него отмечена антиаритмическая активность.

Фенитоин всасывается из ЖКТ в кровь на 98%, связь с белками плазмы высокая — 88–96%; накапливается в различных органах и тканях, включая миокард; метаболизируется в печени и выводится с желчью (небольшая часть с фекалиями). $T_{1/2}$ составляет 22 ч.

Внутривенно фенитоин вводится в виде натриевой соли. Его эффективная концентрация сохраняется несколько минут. Через 6–12 ч наступает его устойчивый антиаритмический эффект, используемый при нарушениях ритма сердца, вызванных передозировкой сердечных гликозидов. Побочные эффекты возможны со стороны ЦНС, ЖКТ, кроветворных органов.

Подкласс IC: этмозин, этацизин, флекаинид, пропафенон.

Морацизин *Этацизин*

Препараты этого подкласса вызывают ингибирование быстрых натриевых каналов, уменьшают скорость деполяризации в 0 фазу за счет торможения транспорта ионов натрия, калия и кальция, не изменяют продолжительность потенциала действия, мало влияют на эффективный рефрактерный период. Препараты IC класса оказывают практически одинаковое влияние на предсердную и желудочковую ткани и эффективны как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях.

Этмозин (морацизин) — производное фенотиазина, обладающее мембраностабилизирующим эффектом и местной анестезирующей активностью. Препарат замедляет проведение импульсов по атриовентрикулярному узлу и пучку Гиса.

Этмозин полностью всасывается из ЖКТ в кровь в течение 2–3 ч. Биодоступность составляет 38% вследствие «эффекта первого прохождения» через печень. Связывается с белками плазмы крови на 95%. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием 26 метаболитов. Два метаболита фармакологически активны, но они присутствуют в очень незначительном количестве. Этмозин стимулирует собственный метаболизм за счет индукции микросомальных ферментов печени. $T_{1/2}$ составляет от 1,5 до 3,5 ч (обычно 2 ч). Элиминируется с желчью и фекалиями (56%), почками (39%), менее 1% дозы экскретируется в неизмененном виде.

Показания к назначению: профилактика пароксизмальных нарушений ритма сердца (экстрасистолий).

Побочные эффекты: аритмогенное действие, брадикардия, гипотония, М-холинолитические эффекты, повышенная утомляемость и слабость.

Этацизин близок по химическому строению к морацизину, но, помимо натриевых каналов, он блокирует и кальциевые каналы. Препарат назначают внутрь и парентерально. $T_{1/2}$ и длительность эффекта составляют 2,5 ч. Побочные эффекты подобны эффектам морацизина.

Флекаинида ацетат уменьшает скорость деполяризации в 0 фазу, замедляет проводимость в атриовентрикулярном узле и увеличивает эффективный рефрактерный период в миокарде желудочков. Незначительно угнетает автоматизм синусового узла, практически не изменяет сократимость миокарда. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, его биодоступность составляет 85–90%, связывается с белками плазмы крови на 40–50%, метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 1,5–6 ч; экскретируется почками.

Из побочных эффектов отмечаются: аритмогенный эффект, брадикардия, тошнота, головокружение.

Пропафенон — препарат, который относится к типичным антиаритмическим средствам подгруппы IC, обладает также свойствами местного анестетика, слабого β-адреноблокатора и антагониста кальция.

Препарат полностью всасывается из ЖКТ в кровь, но после «первого прохождения через печень» его биодоступность варьирует от 4 до 40%. Связь с белками плазмы крови 97%.

Более 90% больных относятся к фенотипу быстрого метаболизма пропафенона, при этом типе метаболизма образуется два фармакологически активных метаболита. $T_{1/2}$ составляет 17,2 ч. Экскретируется пропафенон почками на 18–38% в виде метаболитов. Из побочных эффектов отмечаются: тошнота, рвота, бронхоспазм, нарушение сна.

19.1.2. β-Адреноблокаторы

Повышение уровня катехоламинов в крови при симпатической стимуляции (на фоне различных заболеваний) оказывает влияние на повышение автоматизма и проводимости в различных отделах миокарда, а также на повышение чувствительности миокарда к катехоламинам, что в итоге может быть причиной аритмий сердца.

Широкое применение получили как некардиоселективные, так и кардиоселективные β-адреноблокаторы. Помимо неселективного β_{12}-адреноблокатора пропранолола, который много лет используется в кардиологии, хорошую эффективность, а порой и незаменимость, показали кардиоселективные β_1-адреноблокаторы: атенолол, метопролол, ацебутолол (см. п. 20.1.4 «Антиадренергические средства»).

β_1-Адреноблокаторы уменьшают частоту сердечных сокращений за счет блокирования β_1-адренорецепторов сердца, устраняют влияние симпатической (адренергической) стимуляции. Препараты этого класса чаще всего применяют для лечения желудочковых тахикардий.

β-Адреноблокаторы в больших дозах оказывают также мембраностабилизирующее действие, тормозя транспорт ионов калия, натрия и кальция во всех фазах потенциала действия, при этом угнетается автоматизм синусового узла и подавляется активность эктопических очагов.

β-Адреноблокаторы применяются как для купирования, так и для профилактики повторного возникновения практически любых форм нарушений ритма сердца с увеличением частоты сердечных сокращений.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов: мышечная слабость, головокружение, чувство похолодания рук и ног, бронхоспазм (у неселективных средств), импотенция у мужчин.

19.1.3. Средства, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)

$-O-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$; C_4H_9; I; I; O

Амиодарон

$H_3C-S(O_2)-NH-C_6H_4-CH(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$

Соталол

К этому классу антиаритмических средств относятся: амиодарон (Кордарон); бретилия тозилат; β-адреноблокатор соталол и отечественный препарат нибентан, вызывающие удлинение потенциала действия и увеличивающие эффективный рефрактерный период за счет блокады транспорта ионов калия в III фазу потенциала действия. Основным препаратом этого класса является амиодарон, аналог тиреоидных гормонов, содержащий в своей молекуле два атома йода.

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса (ингибитор реполяризации). Обладает также антиангинальным, коронародилатирующим,

α- и β-адреноблокирующим, тиреотропным и антигипертензивным действием.

Антиаритмическое действие обусловлено влиянием на электрофизиологические процессы миокарда; удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов; увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, добавочных путей проведения возбуждения. Блокируя «быстрые» натриевые каналы, оказывает эффекты, характерные для антиаритмиков I класса. Тормозит медленную (диастолическую) деполяризацию мембраны клеток синусового узла, вызывая брадикардию и снижение атриовентрикулярной проводимости.

Антиангинальный эффект обусловлен коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, уменьшением потребности миокарда в кислороде. Оказывает тормозящее влияние на α- и β-адренорецепторы сердечно-сосудистой системы (без полной их блокады). Уменьшает чувствительность к гиперстимуляции симпатической нервной системы, сопротивление коронарных сосудов; увеличивает коронарный кровоток; урежает частоту сердечных сокращений; повышает энергетические резервы миокарда (за счет увеличения содержания креатинсульфата, аденозина и гликогена).

По своей структуре амиодарон подобен тиреоидным гормонам. Содержание йода составляет около 37% его молекулярного веса. Влияет на обмен тиреоидных гормонов, ингибирует превращение Т4 в Т3 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирует захват этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард (дефицит Т3 может привести к его гиперпродукции и тиреотоксикозу). Начало действия (даже при использовании «нагрузочных» доз) составляет от 2–3 дней до 2–3 месяцев, длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев (определяется в плазме крови на протяжении 9 месяцев после прекращения его приема).

Фармакокинетика. Абсорбция медленная и вариабельная — 30–50%, биодоступность 30–50%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) отмечается через 4–7 ч. Диапазон терапевтической плазменной концентрации 1–2,5 мг/л (но при определении дозы необходимо иметь в виду и клиническую картину). Время достижения равновесной концентрации в плазме крови — от одного до нескольких месяцев. Объем распределения составляет 60 л, что свидетельствует об интенсивном распределении в тканях. Обладает высокой жирорастворимостью, в высоких концентрациях находится в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением (концентрация в жировой ткани, печени, почках, миокарде выше, чем в плазме крови в 300, 200, 50 и 34 раза соответственно). Особенности фармакокинетики амиодарона обусловливают необходимость применения препарата в высоких нагрузочных дозах. Проникает через ГЭБ и плаценту (10–50%), секретируется с грудным молоком (25% дозы, полученной матерью). Связывается с белками плазмы крови на 95% (62% с альбумином, 33,5% с β-липопротеинами). Метаболизируется в печени, является ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 в печени. Основным метаболитом амиодарона

является фармакологически активный дезэтиламиодарон, который может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Возможно, что препарат метаболизируется также путем дейодирования, поскольку установлено, что при приеме дозы 300 мг выделяется примерно 9 мг элементарного йода. При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60–80% концентраций амиодарона.

Учитывая способность к кумуляции и связанную с этим большую вариабельность фармакокинетических параметров, данные по периоду полувыведения ($T_{1/2}$) противоречивы. Выведение амиодарона после приема внутрь осуществляется в две фазы: начальный период — 4–21 ч, во второй фазе $T_{1/2}$ — 25–110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ составляет 40 дней (это важно при выборе дозы, так как, возможно, необходим по крайней мере 1 месяц для стабилизации новой плазменной концентрации, в то время как полное выведение может продлиться более 4 месяцев).

Выводится с желчью (85–95%), почками выводится менее 1% принятой внутрь дозы (поэтому при нарушенной функции почек нет необходимости в изменении дозировки). Амиодарон и его метаболиты не подвергаются диализу.

Показания: купирование и длительная профилактика различных форм аритмий (универсальное антиаритмическое средство). Амиодарон назначают больным с желудочковыми тахиаритмиями при повышенном риске внезапной смерти.

Амиодарон часто вызывает нежелательные лекарственные реакции, что существенно ограничивает его применение. У больных развиваются повреждения легких в виде глубокого интерстициального пневмонита. Молекула амиодарона содержит йод, что необходимо учитывать при заболеваниях щитовидной железы, кроме того, возможно развитие тиреотоксикоза. При длительном применении препарата у больных возникает серовато-коричневая пигментация кожи, фотосенсибилизация. Со стороны органов зрения: в эпителии роговицы образуются микроотложения, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин (жалобы на появление цветного ореола или нечеткости контуров предметов при ярком освещении). Амиодарон не применяют при всех видах нарушений проводимости сердца, артериальной гипотензии, дисфункции щитовидной железы, бронхиальной астме. Возможны нейротоксичность (бессонница, атаксия), микроотложения в тканях глаза; аллергические реакции, потеря аппетита, запоры.

Соталол обладает электрофизиологическими свойствами антиаритмических препаратов как II, так и III класса. Состоит из двух стереоизомеров (L и D), причем левовращающий изомер сильнее правовращающего по β-адреноблокирующей активности (в малых дозах). Оба изомера, нарушая калиевую проницаемость клеточной мембраны, замедляют реполяризацию и увеличивают эффективный рефрактерный период.

Соталол эффективен как препарат, урежающий частоту сердечных сокращений. Он замедляет проведение возбуждения в атриовентрикулярном узле. Начало антиаритмического действия при приеме соталола внутрь на-

ступает через 1 ч, пик действия — через 2,5–4 ч, продолжительность эффекта 24 ч.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, имеет 100% биодоступность, так как не метаболизируется в организме. Известно, что прием молочных продуктов приводит к снижению биодоступности препарата. Не связывается белками плазмы крови. Экскретируется почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 7–13 ч.

Возможные побочные эффекты связаны с β-адреноблокирующей активностью.

19.1.4. Блокаторы кальциевых каналов

Эти препараты обладают антиаритмическим действием благодаря их способности блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа миокарда в 0 и II фазы потенциала действия. К ним относятся верапамил (Изоптин), дилтиазем (Кардил) (см. гл. 20 «Средства, применяемые при ишемии миокарда»).

Антиаритмическое действие этой группы проявляется в замедлении спонтанной деполяризации в клетках синусового узла, предсердиях, атриовентрикулярном узле, замедлении потенциала действия и удлинении эффективного рефрактерного периода.

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают частоту сердечных сокращений, тормозят проведение волны возбуждения, уменьшают гипоксию миокарда. Эти ЛС особенно эффективны при суправентрикулярных *re-entry* аритмиях, когда круг циркуляции импульса включает в себя ткани атриовентрикулярного узла.

Показания: пароксизмальные предсердные аритмии. Патологические кальциевые токи могут показывать развитие следовых деполяризаций и аритмий, обусловленных триггерным механизмом. Это факт определяет успешное применение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) для лечения этих аритмий, в частности триггерных желудочковых тахикардий.

Побочные эффекты: см. гл. 20 «Средства, применяемые при ишемии миокарда».

19.1.5. Другие средства, применяемые при нарушениях ритма сердца

К препаратам этой группы относят калия хлорид, магния сульфат, аминидин, фалипамил, аденозин.

Калия хлорид эффективен при аритмиях, связанных с дефицитом ионов калия в плазме крови и ткани миокарда. При введении калия хлорида наступает урежение частоты сердечных сокращений, угнетается автоматизм и возбудимость миокарда. Антиаритмические эффекты калия могут быть усилены при их применении с *магнием*. Имеются комбинированные препараты калия и магния: панангин, аспаркам.

В качестве противоаритмического средства используется иногда *аденозин* — естественный нуклеозид, медиатор пуринергических (аденозиновых) рецепторов, являющийся гуморальным фактором регуляции

сосудистого тонуса. Аденозин угнетает автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость; удлиняет эффективный рефрактерный период, не влияет на сократимость миокарда.

В качестве медиатора пуринергических рецепторов для купирования аритмии может также использоваться внутривенно вводимый раствор АТФ.

Для уменьшения частоты сокращения желудочков при постоянной форме мерцательной аритмии широко применяется сердечный гликозид дигоксин (см. гл. 18 «Кардиотонические средства»). Этот препарат наиболее оптимально изменяет структуру желудочкового ритма за счет изменения частоты сокращения предсердий и замедления проведения импульсов в атриовентрикулярном узле.

Аминидин и *фалипамил* обладают избирательным действием на клетки синусового узла, замедляя скорость диастолической деполяризации за счет блокады хлорных каналов в клеточных мембранах Р-клеток. Вызывают брадикардию без воздействия на проводящую систему сердца и сократимость рабочего миокарда. Опыт клинического применения этих средств практически отсутствует.

Поскольку причиной развития нарушения ритма сердца часто служат психоэмоциональное напряжение или ишемия миокарда, средствами «первой помощи» при аритмиях могут стать транквилизаторы или нитроглицерин.

19.2. Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах проводящей системы сердца

В эту группу входят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердце, а также устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва.

М-холиноблокаторы (группа атропина). Препараты устраняют вагусное влияние на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной повышенной активностью блуждающего нерва. Назначают при синусовой брадикардии, атриовентрикулярных блокадах, при интоксикации сердечными гликозидами.

Стимуляторы β_2***-адренорецепторов*** (изадрин, добутамин, допамин). Улучшают атриовентрикулярную проводимость, повышают возбудимость миокарда. Их используют при резкой брадикардии, атриовентрикулярных блокадах.

Глюкагон влияет на глюкагоновые рецепторы, что приводит к повышению уровня свободного кальция в клетках сердца. В результате возрастает автоматизм синоатриального узла, улучшается проведение. Глюкагон имеет преимущества перед адреномиметическими средствами, так как он не вызывает фибрилляции. Препарат используют в/в капельно, он действует 10–15 мин. Показания для назначения: брадиаритмии, связанные с передозировкой β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, и блокады различного происхождения. При применении глюкагона возможно развитие гипергликемии и гипокалиемии. Глюкагон не применяют с препаратами, содержащими кальций.

Таблица 19.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Торговое (патентованное) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Хинидин (*Chinidinum*)	Хинидина сульфат Хинидин	Таблетки по 0,1 и 0,2 г	Препарат назначают только после индивидуальной пробы на переносимость в условиях постоянного наблюдения за пациентом. Принимают внутрь, запивая молоком, за 1 ч до еды или спустя 2 ч после еды по 1 таблетке 1 раз в день в 1-й день. На 2-й день принять 1 таблетку, спустя 1 ч — еще 1 таблетку. На 3-й день принять 2 таблетки сразу, затем каждый час принимать по 1 таблетке до купирования аритмии (или до 8 таблеток в день). При тахикардии — принять внутрь 20 мг пропранолола
Прокаинамид (*Procainamidum*)	Новокаинамид	Таблетки по 0,25 и 0,5 г Ампулы по 10 мл 10% р-ра для инъекций	Вводят в/в медленно по 5 мл (наджелудочковая тахиаритмия) или по 10 мл (желудочковая тахиаритмия) в 10 мл физиологического р-ра при систолическом АД не ниже 100 мм рт. ст. до восстановления ритма. После восстановления ритма принимают профилактически внутрь натощак по 1 таблетке 4 раза в день, запивая стаканом воды
Этмозин (*Etmozinum*)	Этмозин	Таблетки по 0,1, 0,25 и 0,3 г Ампулы по 2 мл 2,5% р-ра для инъекций	Таблетки принимают внутрь натощак, запивая водой. Начальная доза 0,2–0,3 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза 900 мг
Этацизин (*Aethacizinum*)	Этацизин	Таблетки, покрытие оболочкой, по 0,05 г Ампулы по 2 мл 2,5% р-ра для инъекций	Таблетки принимают внутрь натощак по 0,05 г 3–4 раза в день до восстановления ритма. При недостаточном эффекте — по 0,1 г 3 раза в день
Лидокаина гидрохлорид (*Lidocaini hydrochloridum*)	Ксикаин	Ампулы по 2 и 10 мл 2% р-ра для инъекций	Для профилактики желудочковой фибрилляции при инфаркте миокарда вводят 1 мл в/в струйно, затем по 4 мл в/м каждые 3 ч
Фенитоин (*Phenitoinum*)	Дифенин	Таблетки по 0,117 г	Принимать внутрь во время или после еды по 1 таблетке 3 раза в день

Окончание табл. 19.2

Наименование препарата	**Торговое (патентованное) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Амиодарон (*Amiodaronum*)	Кордарон	Таблетки по 0,2 г Ампулы по 2 мл 5% р-ра для инъекций	Принимают внутрь за 30–40 мин до еды по 0,1–0,2 г 1 раз в день 5 дней в неделю подряд с перерывом на 2 дня. Во время лечения защищать кожу от солнечных лучей. Пропущенную дозу не принимать вообще. Если пропущены 2 и более дозы — обратиться к врачу

ГЛАВА 20

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Термин «ишемия» происходит от греческих слов: *ischo* — задерживать, останавливать; *haema* — кровь. Ишемическая болезнь сердца (ИБС, коронарная недостаточность), по определению группы Комитета экспертов ВОЗ, представляет собой «острую или хроническую дисфункцию, возникающую вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью».

Среди причин, вызывающих ИБС, в первую очередь следует отметить несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. К снижению доставки могут приводить атеросклеротическое поражение коронарных артерий, спазм сосудов сердца (вследствие активации симпатоадреналовой системы), тромбоз коронарных сосудов (нарушение динамического равновесия «простациклин–тромбоксан», разрыв бляшки, пристеночный тромб).

Повышение потребности миокарда в кислороде может быть следствием психоэмоционального стресса, физических нагрузок и пр. Тонус коронарных артерий регулируется нейрогенными и гуморальными факторами. Эндотелий коронарных сосудов значительно влияет на их состояние, продуцируя оксид азота и простациклин, тем самым реализуя сосудорасширяющее действие, а выработка эндотелина и тромбоксана приводит к сосудосуживающему эффекту. Среди возможных причин возникновения симптомов ИБС необходимо отметить и некардиальные причины, такие как анемия, тяжелые легочные заболевания, гипертиреоидизм и пр.

ИБС проявляется следующими клиническими формами:

1. *Стенокардия* (*angina pectoris* — грудная жаба) — этот термин впервые ввел W. Heberden (1772) для определения синдрома, при котором отмечалось «ощущение сдавления и беспокойства» в грудной клетке при выполнении физической нагрузки. Различают следующие виды стенокардии: *впервые возникшая стенокардия*; *стенокардия напряжения*, *стабильная стенокардия* (наиболее частая форма), которая по степени тяжести (определяемой при физической нагрузке, электрокардиографически и/или рентгеноангиографически — по степени сужения сосудов) делится на четыре функциональных класса — от I класса (самого легкого) до IV (наиболее тяжелого); *прогрессирующая стенокардия* (нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром); *атипичная стенокардия* (вариантная, типа Принцметала), проявляющаяся приступами в состоянии покоя (ночью), обусловленная повышением тонуса блуждающих нервов и спазмом коронарных артерий.

2. *Инфаркт миокарда* — одно из тяжелых проявлений ИБС, представляющее собой некроз (омертвение) участка стенки миокарда, развивающийся в результате абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока продолжительностью более чем 30–40 мин. Причиной инфаркта может быть атеротромбоз, эмболия, длительный спазм атеросклеротически пораженных коронарных сосудов и др.

3. *Внезапная коронарная смерть* (остановка сердца у пациентов без признаков атеросклероза и тромбоза коронарных сосудов).

Антиангинальные средства — это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии (ангинозных приступов) при ишемической болезни сердца (табл. 20.2).

Прием антиангинальных средств приводит к повышению кровоснабжения сердца за счет сосудорасширяющего эффекта или к понижению потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).

Основными, наиболее эффективными группами антиангинальных средств, которые снижают потребность миокарда в кислороде и улучшают кровоснабжение сердца, являются: органические нитраты; β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов.

При неэффективности или недостаточной эффективности лечения комбинацией лекарственных препаратов, а также при высоком риске осложнений показано проведение коронароангиографии с последующей реваскуляризацией миокарда (чрескожная коронарная ангиопластика/стентирование или коронарное шунтирование), которые проводятся в крупных специализированных медицинских центрах.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, улучшающие кровоснабжение миокарда и понижающие его потребность в кислороде:

— Нитровазодилататоры (нитраты, органические нитраты): нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат
— Препараты нитратоподобного действия: молсидомин, никорандил
— Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция, БМКК):
- дигидропиридиновые БМКК: нифедипин, амлодипин, лерканидипин, фелодипин
- недигидропиридиновые БМКК:
  — производные фенилалкиламина: верапамил
  — производные бензотиазепина: дилтиазем

— Антиадренергические средства: амиодарон

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде
— β-Адреноблокаторы:
- некардиоселективные β-адреноблокаторы: $\beta_{1,2}$-адреноблокатор пропранолол
- β-адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами: α_1-, $\beta_{1,2}$-адреноблокатор карведилол, β_1-адреноблокатор небиволол

- кардиоселективные β_1-адреноблокаторы: атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол (также см. п. 20.1.4 «Антиадренергические средства»)

— Брадикардитические средства: ивабрадин

Средства, улучшающие коронарный кровоток

Цитопротективные средства (миокардиальные цитопротекторы)

20.1. Средства, улучшающие кровоснабжение миокарда и понижающие его потребность в кислороде

20.1.1. Нитровазодилататоры (нитраты, органические нитраты)

— Нитроглицерин (Нитроглицерол):
- сублингвальные капсулы, таблетки, р-р для инфузий: Нитроглицерин;
- пероральные пролонгированные формы: Нитролонг, Нитронг форте;
- пленки для наклеивания на десну: Тринитролонг;
- пластыри и диски (ТТС): Депонит;
- спрей сублингвальный: Нитроспрей, Нитроспринт, Нитроминт.

— Изосорбида динитрат (Кардикет, Нитросорбид, Изокет, Изакардин)
- пролонгированные формы: Кардикет.

— Изосорбида мононитрат (Эфокс, Моночинкве, Монизол)
- пролонгированные формы: Эфокс лонг, Оликард 60 ретард, Монолонг, Пектрол.

$CH_2—O—NO_2$
$CH—O—NO_2$
$CH_2—O—NO_2$

Нитроглицерин

H_2C / $HC—O—NO_2$ / CH / HC / $HC—O—NO_2$ / CH_2 (O-мостики)

Изосорбида динитрат

H_2C / $HC—O—NO_2$ / CH / HC / $CH—OH$ / CH_2 (O-мостики)

Изосорбида мононитрат

Механизм действия нитратов определяется несколькими факторами. Нитраты расширяют периферические сосуды (преимущественно вены), уменьшают венозный возврат к сердцу (снижают преднагрузку и конечное диастолическое давление); расширяют артериолы (снижают постнагрузку); стимулируют коллатеральное кровообращение и перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка; расширяют коронарные сосуды сердца, устраняют их спазм.

Под влиянием нитратов снижаются конечное систолическое и диастолическое давление, напряжение миокарда; уменьшаются ударный обьем

сердца и период изгнания (снижение энергетических затрат сердца). Нитраты обладают антитромбоцитарной активностью, которая проявляется в снижении агрегации тромбоцитов, обусловленной снижением синтеза в них цАМФ, оказывают спазмолитическое миотропное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов (бронхов, желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, мочеточников), снижая их тонус.

Известно, что нитраты действуют подобно эндотелиальному релаксирующему фактору, который представляет собой оксид азота (NO), образующийся в процессе метаболизма L-аргинина в неповрежденном эндотелии артерий и вен. NO рассматривается как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе, управляющая как внутриклеточными, так и межклеточными процессами.

Механизм действия нитратов реализуется путем взаимодействия их с сульфгидрильными группами гладкомышечной клетки сосудов с образованием NO, либо с образованием короткоживущих S-нитрозотиолов, которые за счет активации гуанилатциклазной системы способствуют накоплению цГМФ, активирующего фосфорилирование протеинкиназ. Это приводит к снижению содержания кальция в цитозоле и расслаблению гладкой мускулатуры сосудов (рис. 20.1).

Рис. 20.1. Механизм действия нитровазодилататоров

Показаниями к назначению нитратов являются купирование и профилактика приступов стенокардии, острый инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность.

Нитроглицерин является основным препаратом для купирования стенокардии (короткодействующие формы) и профилактики приступов стено-

кардии (пролонгированные формы) и рассматривается в настоящее время как эталонный препарат в группе нитратов.

Обладая липофильностью, нитроглицерин достаточно полно и быстро всасывается через слизистые оболочки и поступает в системный кровоток при сублингвальном, буккальном, внутривенном и ингаляционном введении. Эффект при сублингвальном приеме наступает через 1–2 мин и продолжается 20–30 мин. При приеме нитроглицерина внутрь препарат в значительной степени метаболизируется в печени («эффект первого прохождения» через печень), поэтому необходимо принимать внутрь достаточно большие дозы (не менее 5 мг), чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию в крови. Белками плазмы нитроглицерин связывается на 60%. $T_{1/2}$ препарата составляет от 1 до 4 мин, выводится почками.

Препараты нитроглицерина пролонгированного действия (микрокапсулированные): Нитрогранулонг мите (2,5 мг) и форте (5,9 мг), Нитронг мите (2,6 мг) и форте (6,5 мг) для приема внутрь — оказывают антиангинальное действие через 20–40 мин после приема. Действие препаратов продолжается в течение 2–6 ч. Тринитролонг (полимерные пластинки, содержащие по 1, 2 или 4 мг нитроглицерина) наклеивают на десну для профилактики приступов стенокардии. Продолжительность действия Тринитролонга 4 ч.

Для медленного высвобождения нитроглицерина предложены специальные трансдермальные системы — пластыри и диски, обеспечивающие антиангинальный эффект в течение суток, но при этом повышается риск развития быстрого привыкания к нитроглицерину, вследствие чего он теряет свою эффективность.

Изосорбида динитрат быстро всасывается при сублингвальном и ингаляционном введении, его терапевтическая концентрация в крови достигается через 2–5 и 2 мин соответственно. Биодоступность препарата составляет 59% после сублингвального приема, 22% после приема внутрь и 10–30% при трансдермальном введении. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита — изосорбида-5-мононитрата. $T_{1/2}$ составляет в среднем 2–4 ч. Продолжительность действия изосорбида динитрата при приеме обычных таблеток внутрь составляет 4–6 ч, пролонгированных таблеток 6–8 ч, при сублингвальном приеме 1–2 ч и при приеме таблеток для разжевывания от 15 мин до 2 ч.

Изосорбида 5-мононитрат является основным метаболитом изосорбида динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полувыведения (до 6 ч) после перорального и внутривенного введения. Антиангинальный эффект наступает через 30–45 мин после перорального приема препарата и продолжается до 6–8 ч.

Препараты пролонгированного действия сохраняют антиангинальный эффект на протяжении 10–14 ч.

Побочные эффекты нитратов: гипотензия вплоть до коллапса, тахикардия, головная боль, чувство распирания головы (обусловлено повышением внутричерепного давления за счет расширения вен мозговых оболочек,

в качестве корректоров используются ментол, кордиамин, циннаризин). Рефлекторную тахикардию можно предотвратить комбинированием нитратов с β-адреноблокаторами.

При длительном непрерывном приеме нитратов к ним развивается толерантность (привыкание), выражающаяся в уменьшении продолжительности и выраженности лечебного эффекта. Развитие толерантности связано с истощением сульфгидрильных групп и снижением метаболизма нитратов в активное соединение NO. Для восстановления чувствительности к нитратам необходим 5–6-часовой интервал на протяжении суток, свободный от приема нитратов, а также прием донаторов SH-групп: N-ацетилцистеина, метионина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприла) и блокаторов AT_1-рецепторов. При резком прекращении приема нитратов возможно развитие синдрома отмены.

20.1.2. Препараты нитратоподобного действия

В эту группу входят молсидомин (Корватон, Сиднофарм), никорандил (Коронель).

Молсидомин является производным сиднонимина и представляет собой пролекарство, которое в процессе метаболизма в печени превращается в два фармакологически активных метаболита. Молсидомин и линсидомин образуют в процессе метаболизма NO без участия SH-групп.

O N—N⁺-CH, N C—N⁻—C(=O)—OC_2H_5, O

Молсидомин

Молсидомин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, максимальная концентрация достигается через 1 ч. $T_{1/2}$ составляет 3,5 ч. Линсидомин по антиангинальному действию не уступает изосорбида динитрату. К этим препаратам не возникает толерантность или она развивается в малой степени. Из побочных эффектов характерны головная боль и гипотония, которые выражены в меньшей степени, чем после приема нитратов. Препараты применяются для профилактики приступов стенокардии.

Также нитратоподобным препаратом является *никорандил*, который сочетает несколько механизмов действия: высвобождение NO и дополнительный сосудорасширяющий эффект за счет активации калиевых каналов (создание гиперполяризации клеточной мембраны калиевых каналов). Посредством открытия калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, а нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Эти фармакологические эффекты приводят к расслаблению гладкомышечных клеток и клеточной защите миокарда при ишемии. Гемодинамические эффекты выражаются в сбалансированном снижении пред- и постнагрузки. С учетом селективной вазодилатации коронарных артерий в итоге нагрузка на ишемизированный миокард оказывается ми-

нимальной. Никорандил не влияет на сократимость миокарда, практически не изменяет частоту сердечных сокращений. Снижает системное АД менее чем на 10%, оказывает благотворное положительное влияние на мозговое кровообращение у больных с ишемическим инсультом. Никорандил не влияет на показатели липидного обмена и метаболизм глюкозы. Никорандил купирует приступ стенокардии с уменьшением болевого синдрома в течение 4–7 мин после приема под язык и его полным купированием в течение 12–17 мин.

20.1.3. Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция)

Дигидропиридиновые БМКК (производные дигидропиридина): нифедипин (Адалат, Коринфар, Кордафлекс, Фенигидин), амлодипин (Норваск, Амловас, Калчек, Тенокс), лерканидипин (Занидип, Леркамен), фелодипин (Плендил), нимодипин (Нимотоп).

Недигидропиридиновые БМКК (антагонисты кальция с пульсурежающим действием):

— производные фенилалкиламина: верапамил (Изоптин, Финоптин);
— производные бензотиазепина: дилтиазем (Кардил).

Антиангинальный эффект антагонистов кальция обусловлен улучшением перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных сосудов и снижения их сопротивления; уменьшением постнагрузки сердца за счет расширения периферических артерий и артериол и снижения общего периферического сопротивления сосудов и прямого отрицательного инотропного действия.

Кальциевые каналы цитоплазматической мембраны неоднородны и представляют собой рецепторзависимые и потенциалзависимые кальциевые каналы. Рецепторзависимые каналы связаны со специфическими рецепторами и открываются при их возбуждении. Потенциалзависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации мембраны; имеют белковую структуру и состоят из α_1-, α_2-, β- и γ-субъединиц. α_1-Субъединица является потенциалчувствительным сенсором и может блокироваться лекарственными средствами.

Различают пять типов потенциалзависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (long action) открываются на относительно длительное время; каналы Т-типа (transient) открываются на короткое время; каналы N-типа находятся в нейронах центральной и периферической нервной системы; каналы Р-типа обнаружены в клетках Пуркинье мозжечка, каналы R-типа — в эндотелии сосудов.

К блокаторам кальциевых каналов относятся средства, которые блокируют потенциалзависимые медленные кальциевые каналы цитоплазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, препятствуя вхождению кальция в цитоплазму клетки. Для сердечно-сосудистой системы функциональное значение имеют кальциевые каналы, в первую очередь L-типа, поэтому блокаторы этого типа каналов используются в кардиологии.

При блокаде потенциалзависимых кальциевых каналов киназа легких цепей миозина (ЛЦМ) в клетке ингибирует киназу ЛЦМ-PO_4, в результате чего миозин не взаимодействует с актином и наступает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки (рис. 20.2).

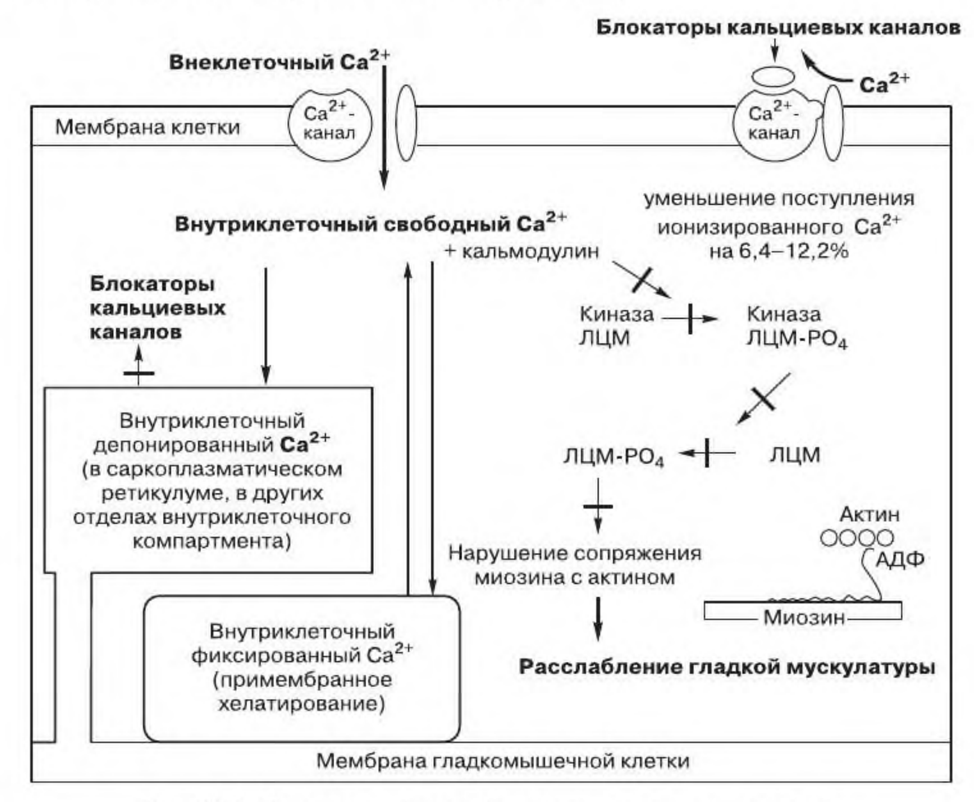


Рис. 20.2. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов: *ЛЦМ* — легкие цепи миозина; *АДФ* — аденозиндифосфат

Недигидропиридиновые БМКК (верапамил, дилтиазем) обладают отрицательными хроно- и инотропным эффектами, снижают атриовентрикулярную проводимость. При стабильной стенокардии верапамил и дилтиазем используют вместо β-адреноблокаторов в случае непереносимости последних.

Дигидропиридиновые БМКК (нифедипин, амлодипин, лерканидипин, фелодипин) в отличие от производных фенилалкиламина и бензотиазепина обладают бо́льшим действием на гладкую мускулатуру сосудов и клинически значимо не влияют на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость.

Нифедипин (производное 1,4-дигидропиридина), верапамил (производное фенилалкиламина) и дилтиазем (производное бензотиазепина) различаются не только по химической структуре, но и по местам связывания на каналах, и по тканевой и сосудистой специфичности (табл. 20.1).

Таблица 20.1

Основные фармакологические эффекты блокаторов кальциевых каналов

Фармакологический эффект	Препарат	Классификация по химической структуре	Точки приложения	Реализация фармакологического эффекта
Антиангинальный	Нифедипин Амлодипин Лерканидипин	Производные дигидропиридина	Коронарные и периферические сосуды	Блокада медленных кальциевых каналов, уменьшение тока кальция внутрь клетки, снижается сопротивление сосудов, увеличивается коронарный кровоток и повышается доставка O_2 к миокарду, достигается гемодинамическая разгрузка сердца
	Верапамил	Производные фенилалкиламина	Проводящая система сердца и рабочий миокард	Снижение силы и частоты сердечных сокращений, уменьшается работа сердца и понижается потребность миокарда в O_2
	Дилтиазем	Производные бензотиазепина		
Антиаритмический	Верапамил	Производные фенилалкиламина	Проводящая система сердца и рабочий миокард	Блокада кальциевых каналов миокарда замедляет спонтанную деполяризацию в синусовом узле, предсердиях и атриовентрикулярном узле
	Дилтиазем	Производные бензотиазепина		
Антигипертензивный	Нифедипин Амлодипин Лерканидипин Фелодипин	Производные дигидропиридина	Периферические сосуды	Снижение общего периферического сопротивления как результат расширения сосудов за счет блокады медленных кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов, снижение системного АД
	Верапамил	Производные фенилалкиламина		
	Дилтиазем	Производные бензотиазепина		
Антиишемический (улучшение переносимости дефицита кислорода на метаболическом уровне)	Нимодипин	Производные дигидропиридина	Сосуды мозга (артерии)	Блокирование медленных кальциевых каналов сосудов мозга предотвращает их спазм после субарахноидального кровоизлияния, препятствует сужению сосудов; блокада кальциевых каналов может ослаблять или предотвращать реактивное расширение сосудов
	Циннаризин	Производные дифенилпиперазина		

Нифедипин

Дилтиазем

Верапамил

Эти лекарственные средства отличаются друг от друга по тканевой специфичности следующим образом: на гладкие мышцы сосудов преимущественно действует нифедипин, верапамил и дилтиазем преимущественно влияют на проводящую систему сердца.

Антиангинальный эффект *нифедипина* обусловлен его выраженным коронарорасширяющим действием за счет угнетения входящего тока кальция в медленных кальциевых каналах клеточных мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации кальция, снижению тонуса сосудов и последующей дилатации коронарных сосудов и улучшению кровоснабжения миокарда. Препарат расширяет периферические артерии и артериолы, приводит к уменьшению постнагрузки, снижению сердечного выброса и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Понижение АД может вызывать рефлекторную тахикардию. Антиангинальный эффект препарата при приеме внутрь начинается через 15–20 мин и сохраняется в течение 6–8 ч. Нифедипин быстро всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет примерно 69–75% за счет метаболизма при «первом прохождении» через печень. Биодоступность повышается у больных с поврежденной функцией печени. Связь с белками плазмы очень высокая, 92–98%. Пик плазменной концентрации при приеме таблеток нифедипина на 30% ниже (более 1 ч), чем пик концентрации такой же дозы, но принятой в капсулах (30–60 мин), хотя антиангинальный эффект от этих лекарственных форм одинаковый. Пик плазменной концентрации нифедипина из медленно высвобождающих таблеток «Адалат» достигается через 4 ч. $T_{1/2}$ нифедипина составляет около 2 ч. Нифедипин выводится в виде метаболитов: 80% почками и 20% через ЖКТ.

Нифедипин применяется при стабильной стенокардии только в виде лекарственных форм пролонгированного действия, принимаемых один раз

в сутки. К наиболее существенным осложнениям применения короткодействующих форм нифедипина (в дозе более 40 мг в сутки) относятся внезапные нарушения ритма сердца и сократительной активности миокарда, снижение АД вплоть до коллапса. Длительный прием нифедипина (более 2–3 месяцев) сопровождается развитием толерантности.

К более современным препаратам второго поколения производных 1,4-дигидропиридина относятся *амлодипин* (Норваск) и *фелодипин* (Плендил). Антиангинальный эффект у препаратов 2-го поколения более продолжительный, чем у нифедипина, что позволяет их назначать 1 раз в сутки. При приеме амлодипина внутрь действие наступает через 1–2 ч, поэтому замедленное развитие эффекта и его пролонгированный характер практически не дают рефлекторного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Примером 3-го поколения производных 1,4-дигидропиридина является *лацидипин* (Лаципил, Сакур), который обладает высокой вазоселективностью, не подавляет инотропной функции сердца. Лацидипин увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию, что свидетельствует о его мощной антиоксидантной активности. Назначают препарат 1 раз в сутки в небольших дозах (2–6 мг), он оказывает выраженные антиангинальный и гипотензивный эффекты.

Верапамил, блокируя «медленные» кальциевые каналы сердца, значительно угнетает синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, оказывает отрицательное инотропное действие и урежает частоту сердечных сокращений, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Препарат также оказывает сосудорасширяющее действие, приводящее к снижению постнагрузки и уменьшению потребности миокарда в кислороде, увеличивает коллатеральный кровоток в зоне ишемизированных участков. Действие верапамила после приема таблеток внутрь начинается через 1 ч, достигает максимума через 2 ч и продолжается 8–10 ч. Продолжительность действия медленно высвобождающих капсул и таблеток верапамила 24 ч. Более чем 90% принятой дозы верапамила всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет всего 20–35% за счет «первого прохождения» через печень. Биодоступность верапамила, принятого внутрь, может увеличиваться при длительном применении в увеличенных дозах. Связь с белками плазмы высокая — около 90%. Метаболизируясь в печени, верапамил образует несколько метаболитов, из которых основным является норверапамил, обладающий 20% сосудорасширяющей активностью по сравнению с верапамилом. $T_{1/2}$ при приеме однократной дозы препарата внутрь составляет 2,8–7,4 ч, при повторных дозах 4,5–12 ч, при в/в введении $T_{1/2}$ двухфазный: начальная фаза — около 4 мин, заключительная — 2–5 ч. Почками в течение 5 дней выводится 70% препарата в виде метаболитов и 3–4% в неизмененном виде; 9–16% препарата выводится через ЖКТ.

К препаратам второго поколения фенилалкиламиновых производных относятся *галлопамил* и *фалипамил*. По фармакологическим свойствам галлопамил близок к верапамилу, но превосходит его по активности в 3–8 раз, обладает пролонгированным действием и лучшей переносимостью.

Дилтиазем расширяет коронарные и периферические сосуды, понижает АД, уменьшает венозный возврат к сердцу (уменьшает преднагрузку), снижает потребность миокарда в кислороде. Ингибируя входящий ток ионов Ca^{2+} в сердечной мышце, удлиняет эффективный рефрактерный период, замедляет проведение импульсов по проводящей системе сердца (в атриовентрикулярном узле), оказывает незначительный отрицательный инотропный эффект и обычно мало изменяет сердечный выброс. Дилтиазем хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность его составляет около 40%, так как препарат подвергается «пресистемному метаболизму». Биодоступность увеличивается при длительном использовании препарата и увеличении дозы. Связь с белками плазмы высокая — 70–80%. Препарат активно метаболизируется в печени с образованием основного метаболита — дезацетилдилтиазема, который накапливается в организме и обладает половинной вазодилатирующей активностью по сравнению с самим препаратом. $T_{1/2}$ при приеме таблеток двухфазный: начальная фаза составляет 20–30 мин, заключительная — в среднем 3,5 ч. $T_{1/2}$ медленно высвобождающих капсул 5–7 ч. Пик плазменной концентрации при приеме таблеток достигается в течение 2–3 ч, а медленно высвобождающих капсул — в течение 6–11 ч. Выводится препарат через ЖКТ и почками (2–4% в неизмененном виде).

Из побочных эффектов, общих для всех блокаторов кальциевых каналов, следует отметить: нарушения сердечного ритма — тахикардия (нифедипин), брадикардия (верапамил, дилтиазем); снижение сократимости миокарда, гипотония, головокружение, отеки на лодыжках и голенях, гиперчувствительность.

20.1.4. Антиадренергические средства

Амиодарон (Кордарон) обладает антиангинальным эффектом, связанным с неконкурентной блокадой α- и β-адренорецепторов и блокадой кальциевых и натриевых каналов, что приводит к уменьшению работы сердца и потребности миокарда в кислороде. В меньшей степени препарат вызывает коронарную вазодилатацию (повышает коронарный кровоток). Фармакологические свойства препарата см. в гл. 19 «Антиаритмические средства».

20.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

20.2.1. β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы (β-АБ) являются основными препаратами для лечения ишемической болезни сердца, существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших инфаркт миокарда. β-АБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью.

β-АБ оказывают гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое, отрицательное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действие. Ингибируя β-адренорецепторы сердца, 75% из которых составляют β_1- и 25% — β_2-рецепторы, уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижают внутриклеточный ток ионов кальция. Это ведет к урежению ЧСС, угнетению проводимости и снижению сократимости миокарда (уменьшению работы сердца). Таким образом, возникающее при ИБС несоответствие между притоком и потребностью сердца в артериальной крови устраняется β-АБ путем уменьшения работы сердца и, соответственно, снижением его потребности в кислороде. Кроме того, β-АБ перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Этот эффект связан с их способностью сужать просвет неповрежденных атеросклеротическим процессом коронарных сосудов.

Селективные β-АБ в меньшей степени, чем неселективные, влияют на высвобождение инсулина и углеводный обмен, маскируют симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом, повышают содержание триглицеридов, уменьшают содержание свободных жирных кислот и липопротеинов высокой плотности. При применении в терапевтических дозах селективные β-АБ оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и на липидный обмен, чем неселективные.

Кардиоселективный β-АБ *небиволол* (Небилет) не только обладает блокирующим действием на β_1-адренорецепторы сердца, но и увеличивает образование NO клетками эндотелия с последующей вазодилатацией. Препарат принимают 1 раз в день (5 мг), он хорошо переносится при длительном приеме.

Бисопролол (Конкор) является высококардиоселективным β-АБ без внутренней симпатомиметической активности, поэтому его можно применять у больных с ХОБЛ при условии сопутствующей адекватной бронхолитической терапии под тщательным контролем клинического состояния больных и параметров функции внешнего дыхания. Бисопролол сочетает в себе достоинства липо- и гидрофильных β-АБ, имеет длительный период полувыведения (назначается 1 раз в сутки) и небольшое число побочных эффектов. Бисопролол имеет двойной путь выведения — метаболизируется в печени и фильтрируется почками (сбалансированный клиренс), что создает возможность его применения при нарушении функции печени или почек.

При комбинированном применении β-АБ с нитратами достигается выраженный антиангинальный эффект с уменьшением побочных эффектов как β-АБ, так и нитратов, и возможностью уменьшения дозы препаратов каждой группы.

Из побочных эффектов β-АБ, применяемых в качестве антиангинальных средств, следует отметить: снижение частоты сердечных сокращений и проводимости, гипотонию, у препаратов с низкой кардиоселективностью отмечается бронхообструкция, сонливость, нарушение обмена глюкозы. При отмене β-АБ возникает синдром отмены, проявляющийся в учащении и утяжелении приступов стенокардии.

20.2.2. Брадикардитические средства

Брадикардитический препарат *ивабрадин* (Кораксан) ингибирует I_f-каналы клеток синусового узла, уменьшает частоту сердечных сокращений и, соответственно, снижает потребность миокарда в O_2, не влияя на сократимость и проводимость миокарда.

20.3. Средства, улучшающие коронарный кровоток

Коронарорасширяющим средством миотропного действия является производное пиримидина *дипиридамол* (Курантил, Персантин). Препарат способствует накоплению аденозина в миокарде за счет ингибирования фермента аденозиндезаминазы, что приводит к выраженному коронарорасширяющему эффекту. Кроме этого, дипиридамол оказывает антиагрегантное действие (менее выраженное, чем у ацетилсалициловой кислоты, но более безопасное), улучшает микроциркуляцию в миокарде, способствуя росту эндотелиальных клеток и «прорастанию» капилляров в зону ишемии.

Следует учитывать, что при внутривенном введении больших доз дипиридамола возникает синдром «обкрадывания», то есть расширение неповрежденных артериол будет более выраженным, чем на ишемизированном участке, поэтому уменьшается поступление артериальной крови с O_2 в зону ишемии. «Синдром обкрадывания» используется для диагностики скрытых форм ишемии миокарда. Для этого применяется фармакологическая проба с дипиридамолом, вызывающая при ИБС характерные изменения на электрокардиограмме.

Для профилактики тромбообразования применяют также средства, снижающие агрегацию тромбоцитов, понижающие свертывание крови (антикоагулянты) и фибринолитические (тромболитические) средства (см. гл. 27 «Средства, влияющие на агрегацию тромбов, свертывание крови и фибринолиз»).

20.4. Цитопротективные средства (миокардиальные цитопротекторы)

Цитопротективные средства — это лекарственные средства, непосредственно влияющие на метаболические нарушения в органах и тканях, возникающие при ишемии. Цитопротекторы могут использоваться в качестве дополнительных средств в терапии ишемической болезни сердца, нормализуя обменные процессы в миокарде (кардиопротективное действие). Эти препараты действуют на клеточном уровне, улучшая энергетический баланс миокарда, и позволяют сохранить его нормальную сократительную способность.

Ишемия вызывает ряд метаболических нарушений в миокарде: нарушение окислительных процессов (β-окисления жирных кислот) и накопление

недоокисленных продуктов обмена (пировиноградной и молочной кислот); нарушение ионного гомеостаза, нарастание внутриклеточного ацидоза, накопление свободных радикалов, нарушение структуры и функции клеточных мембран и их рецепторного аппарата. Эти нарушения приводят к снижению сократительной способности миокарда и уменьшению минутного объема сердца.

Триметазидин блокирует β-окисление жирных кислот, ингибируя ацетил-КоА-трансферазу (тиолазу) кардиомиоцитов, усиливает окислительные реакции в митохондриях и способствует метаболическому сдвигу в сторону активации окисления глюкозы. Препарат препятствует перегрузке кардиомиоцитов кальцием и натрием, сохраняя в них нормальное содержание калия. Уменьшает внутриклеточный ацидоз, образование тромбоксана A_2 и активность нейтрофилов в ишемизированном участке.

H_3CO, H_3CO, OCH_3, CH_2—N, NH

Триметазидин

$[(H_3C)_3N^+—CH_2—CH(OH)—CH_2—C(=O)OH]Cl^-$

L-карнитин

Триметазидин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, максимальной концентрации достигает через 6 ч. Равновесная концентрация достигается через 60 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность триметазидина. Выводится в основном почками, и бóльшая часть препарата — в неизмененном виде. В настоящее время при ИБС рекомендовано применять только триметазидин модифицируемого высвобождения (Предуктал МВ) 35 мг 1 раз в день.

L-карнитин выступает в качестве транспорта, участвующего при помощи ферментов транслоказы и трансферазы (I и II) в переносе ацетил-КоА через наружную мембрану митохондрий кардиомиоцитов. Карнитин улучшает метаболизм миокарда, уменьшает ацидоз, связывает токсические метаболиты свободных жирных кислот, которые накапливаются в миокарде при ишемии.

Кардиопротективные препараты назначают в комплексной терапии ИБС в дополнение к антиангинальным средствам. Из побочных эффектов возможны: дискомфорт в области желудка, психическое перевозбуждение, головная боль и головокружение.

Для профилактики образования атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах применяют гиполипидемические средства (см. гл. 24 «Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов»).

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, ИНФАРКТ МИОКАРДА

Период обострения ИБС обозначается как острый коронарный синдром (ОКС). ОКС отличается от стабильной стенокардии не только утяжелением симптомов и появлением новых электрокардиографических изменений. У пациентов с ОКС существенно повышен риск сердечной смерти в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС.

Термином ОКС объединяются такие формы ИБС, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда — это форма ишемической болезни сердца, при которой происходит развитие некроза значительной области миокарда в результате остро возникшей недостаточности кровотока (вплоть до полного его прекращения) в одной из коронарных артерий. В качестве основных причин, приводящих к развитию ОКС, рассматриваются: наличие тромба, обычно располагающегося на поверхности разрушенной или эрозированной бляшки; спазм эпикардиальных коронарных артерий или мелких коронарных артерий; прогрессирование атеросклеротической обструкции коронарных артерий; факторы, повышающие потребность миокарда в кислороде, снижающие коронарный кровоток, или факторы, снижающие содержание кислорода в крови.

Подходы к лечению ОКС включают восстановление кровотока в первые минуты/часы развития инфаркта (хирургически и/или фармакологически), обезболивание (наркотические анальгетики), седативную терапию, кислородотерапию, уменьшение ишемии миокарда (органические нитраты), улучшение коронарного кровотока (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, антикоагулянты, фибринолитические средства), снижение нагрузки на миокард (β-АБ), снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (периндоприл, рамиприл, валсартан), профилактику и лечение аритмий (лидокаин, амиодарон), коррекцию сопутствующих состояний, в том числе метаболических нарушений (контроль уровня глюкозы в плазме крови).

Таблица 20.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Нитроглицерин (*Nitroglycerinum*)	Депонит Нирмин Нитрет Нитрогранулонг Нитро Мак Нитронг Перлинганит	Таблетки и капсулы по 0,0005 г Ампулы по 5 мл 1% р-ра в спирте Капсулы по 0,5 и 1 мг 1% р-ра в масле Ампулы 1% р-р в изотоническом р-ре глюкозы по 10 мл Флаконы 0,1% водного р-ра по 200 и 400 мл	Принимать в положении сидя. Доза для взрослых — 0,5 мг под язык, при необходимости принять 1 раз повторно через 15–20 мин. Пероральные формы нитратов принимают натощак (за час до приема пищи) и запивают небольшим количеством воды. При развитии толерантности к нитратам дозу увеличивают или на 3–5 дней заменяют прием нитратов молсидомином
	Сустак (пролонгированная форма)	Таблетки ретард, содержащие 2,6 мг (мите) или 6,4 мг (форте) нитроглицерина	То же

Окончание табл. 20.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
	Тринитролонг (пролонгированная форма)	Пленки, содержащие 1 или 2 мг нитроглицерина	То же
Изосорбида динитрат (*Isosorbidi dinitras*)	Изо Мак Изодинит Изокет Кардикет Нитросорбид	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20, 30, 40 и 60 мг изосорбида динитрата	То же
Изосорбида мононитрат (*Isosorbidi mononitras*)	Изомонат Моносан Моночинкве Оликард	Таблетки по 10, 20, 40, 60 и 100 мг Ампулы по 1 мл (10 мл) 1% р-ра	То же
Нифедипин (*Nifedipinum*)	Адалат Кордафен Кордипин Коринфар Фенигидин	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20 и 30 мг	Применять внутрь натощак (за 40–60 мин до еды) или сублингвально (независимо от приема пищи), начиная с дозы по 10 мг 3 раза в день (капсулы и таблетки), при необходимости дозу повышают до 20 мг 6 раз в сутки. Минимальный интервал между приемами 2 ч
Амлодипин (*Amlodipinum*)	Амловас Амлодис Норваск Тенокс	Таблетки по 5 и 10 мг	Назначают 1 раз в сутки, начиная с дозы 2,5 мг (с постепенным увеличением до 10 мг). При запивании препарата грейпфрутовым соком концентрация его в крови в 2,5 раза выше, чем при запивании водой
Верапамил (*Verapamilum*)	Ацупамил Изоптин Финоптин Фаликард	Таблетки и драже по 40, 80 и 120 мг, таблетки ретард по 240 мг	Препарат назначается во время или после еды по 40–120 мг в сутки 3–4 раза в день, максимальная суточная доза 720 мг
Дилтиазем (*Diltiazemum*)	Алдизем Дилзем Кардил	Таблетки по 30, 60, 90 и 120 мг, капсулы депо по 120, 180 и 240 мг	Назначается внутрь до еды по 30–240 мг 1–2–3–4–6 раз в сутки, максимальная суточная доза 480 мг

ГЛАВА 21

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Гипотензивные средства снижают артериальное давление вне зависимости от его исходного уровня.

Антигипертензивные средства — это средства, которые понижают уровень АД при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения систолического и/или диастолического АД выше 140/90 мм рт. ст. при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях.

Уровень АД зависит от многих факторов, среди которых можно выделить три основных:

1. Сердечный выброс — при тахикардии и увеличении силы сердечных сокращений развивается *гиперкинетический тип* АГ (более характерен для молодых пациентов). При физической работе закономерно возрастают частота сердечных сокращений и уровень АД.

2. Объем циркулирующей плазмы крови — при задержке жидкости в организме и ее избытке развивается *гиперволемический тип* АГ (более характерен для пожилых пациентов с отеками).

3. Изменение просвета кровеносных сосудов (преимущественно артериол) может происходить за счет повышения тонуса гладкой мускулатуры сосудов (*вазоспастический тип* АГ) за счет врожденного сужения сосудов (почек, аорты) или их сдавления окружающими тканями.

Тонус гладкой мускулатуры (ГМ) сосудов имеет три системы регуляции:

а) *нейрогенную* — включает эфферентную нервную систему, передающую импульсы от сосудодвигательных центров ЦНС к рецепторам ГМ сосудов;

б) *гуморальную* — включает гуморальные системы транспорта вазоактивных веществ к рецепторам ГМ сосудов (ренин-ангиотензин-альдостероновую, калликреин-кининовую и др.) (рис. 21.2);

в) *базальную* — включает внутриклеточные миотропные факторы (ионы Ca^{2+}, циклические нуклеотиды, эндотелиальный фактор релаксации, аденозин и др.), обеспечивающие способность к тоническим сокращениям денервированной и лишенной гуморального влияния ГМ сосудов (табл. 21.1).

В зависимости от причины повышения АД различают два основных вида АГ:

1. *Симптоматическая* (вторичная) АГ — это АГ, которая является одним из симптомов, возникает на фоне других заболеваний, являющихся первичными (болезни почек, мозга, эндокринной системы и др.).

2. *Гипертоническая болезнь* (ГБ, эссенциальная гипертензия) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого

Таблица 21.1

Вазоактивные эндогенные вещества

Сосудосуживающие эндогенные вещества	Сосудорасширяющие эндогенные вещества
Ионы Ca^{2+}	Ацетилхолин, кинины, брадикинин
Адреналин	Гистамин, серотонин, дофамин
Норадреналин	Аденозин, АТФ (пурины)
Вазопрессин	Простагландины E_1 и E_2, простациклин (простагландин I_2) ($ПГI_2$)
Ангиотензин II (влияние на AT_1-рецепторы)	Ангиотензин II (влияние на AT_2-рецепторы)
Простагландин $F_{2\alpha}$	Эндотелиальный релаксирующий фактор (NO)
Тромбоксан	Атриопептид (предсердный натрийуретический гормон)
Эндотелин	Адреномедуллин

является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические АГ). ГБ является распространенным заболеванием, которым страдает около 40% взрослого населения РФ. Заболевают преимущественно люди, подверженные стрессам, и проживающие в промышленно развитых регионах.

В настоящее время считается, что важную роль в развитии ГБ могут играть также генетические нарушения, связанные с дефектом клеточных мембран, которые при действии провоцирующих факторов (стресс, избыточное потребление соли, промышленная вибрация, электромагнитное излучение и т. д.) приводят к изменению ионного транспорта. В результате этих нарушений либо увеличивается содержание ионов кальция в ГМ сосудов (с повышением их тонуса), либо увеличивается содержание ионов натрия в межклеточном веществе сосудистой стенки (с развитием отека сосудистой стенки и уменьшением просвета сосудов).

При применении антигипертензивных средств рассчитывают на достижение трех целей:

1. Снизить АД до целевого уровня — ниже 140/90 мм рт. ст. (в дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст., особенно у пациентов с ИБС, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек).

2. Предупредить возникновение, замедлить темп прогрессирования и/или уменьшить поражение органов-мишеней (гипертрофию левого желудочка сердца, сужение сосудов сетчатки глаз, поражение почек, атеросклероз сосудов).

3. Снизить повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и по возможности увеличить продолжительность и качество жизни больного.

4. Скорректировать все модифицируемые факторы риска (курение, дислипидемию, гипергликемию, ожирение), провести лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарного диабета и др.).

Для лечения ГБ, учитывая факторы ее развития и возможный патогенез, применяют лекарственные средства из различных фармакологических групп и классов с разными точками приложения их гипотензивного действия (рис. 21.1, табл. 21.4).

В настоящее время с клинической точки зрения для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов AT_1 (БРА), БМКК, β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов

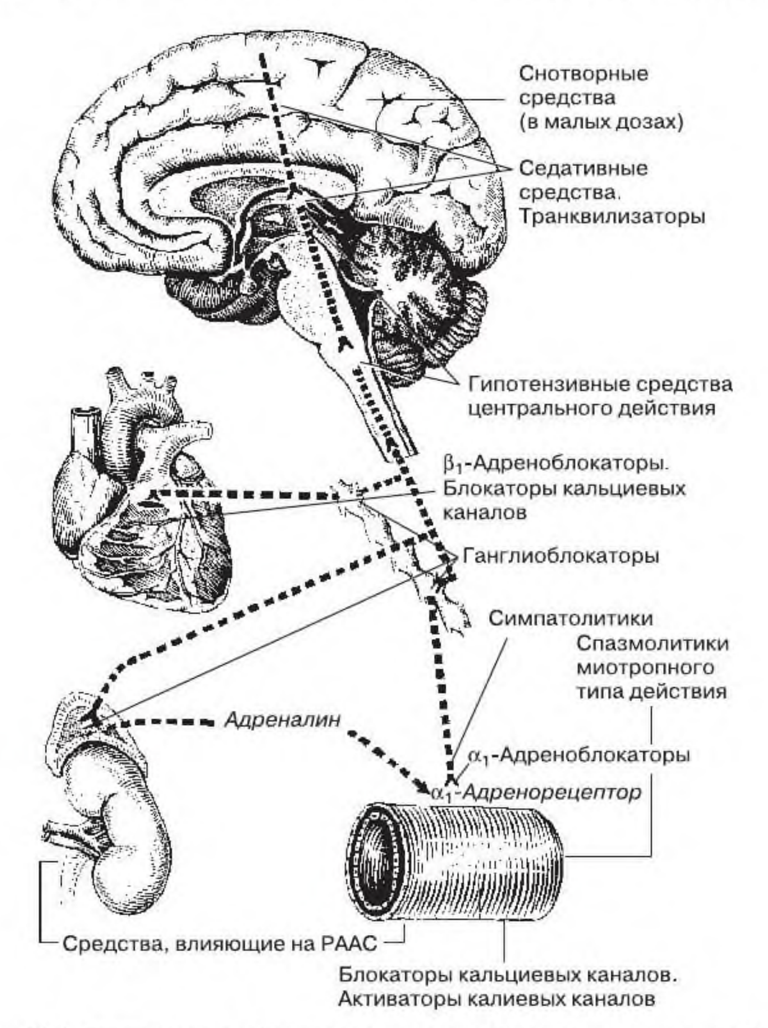


Рис. 21.1. Локализация действия средств, способствующих снижению АД: *РААС* — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина. Взаимодействие групп антигипертензивных средств с другими ЛС приведено в табл. 21.2.

Таблица 21.2

Нежелательные реакции при одновременном приеме гипотензивных средств с другими ЛС

Гипотензивные ЛС	Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия
Клонидин Гуанфацин Метилдофа	Препараты, угнетающие ЦНС	Усиление депрессивного эффекта
	Трициклические антидепрессивные средства, угнетающие аппетит	Уменьшают гипотензивный эффект
	НПВС, особенно индометацин	Уменьшают гипотензивный эффект указанных препаратов
	Эстрогены	АД может повышаться за счет задержки жидкости в организме, вызванной эстрогенами
	Симпатомиметики	Снижение гипотензивного эффекта
Миноксидил Диазоксид Гидралазин	Нитраты	Сильный гипотензивный эффект (необходимо постоянное наблюдение за больными)
	НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
	Эстрогены	Задержка жидкости в организме, вызываемая эстрогенами, может привести к повышению АД
ИАПФ	НПВС	Снижение гипотензивного действия
	Средства, угнетающие костный мозг	Высокий риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза
	Эстрогены	Повышение АД за счет задержки жидкости в организме
	Препараты лития	Повышение концентрации лития в сыворотке крови до токсического действия
Лозартан	Диуретики	Возможна гипотензия с клиническими проявлениями
	Симпатомиметики	Снижение гипотензивного эффекта

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему

— Препараты центрального действия, понижающие тонус сосудодвигательных центров

— Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)
— Средства, блокирующие адренергические нейроны (симпатолитики)
— Средства, блокирующие адренорецепторы

Сосудорасширяющие средства миотропного действия (периферические вазодилататоры)

— Вазодилататоры прямого действия
— Вазодилататоры непрямого действия

Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)

— Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)
— Ингибиторы вазопептидаз (эндопептидаз)
— Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT_1-рецепторов)
— Прямой ингибитор ренина

Мочегонные средства (диуретики)

21.1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему

21.1.1. Препараты центрального действия, понижающие тонус сосудодвигательных центров

Гипотензивный эффект *клонидина* обусловлен стимуляцией α_2-адренорецепторов и I_f-имидазолиновых рецепторов сосудодвигательного центра, уменьшением симпатической импульсации из ЦНС к сосудам и снижением высвобождения норадреналина из нервных окончаний. В результате этого уменьшается сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Cl, NH, N, N, H, · HCl

Клонидин

Клонидин уменьшает секрецию ренина, понижает внутриглазное давление, уменьшая секрецию и улучшая отток водянистой влаги. Препарат оказывает анальгезирующее действие и выраженный седативный эффект.

Выраженный гипотензивный эффект при приеме клонидина внутрь отмечается в течение 2–4 ч, продолжительность действия составляет до 6–8 ч.

Клонидин хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность препарата при хроническом введении составляет 65%. При гипертензивных кризах клонидин назначают под язык (в таблетках) и парентерально (в/в).

Пик плазменной концентрации достигается через 1,5–2,5 ч после приема препарата внутрь. Белки плазмы связывают примерно 20–40% ЛВ.

При прекращении терапии клонидином возможно наступление «синдрома отмены», который выражается в развитии гипертонического криза. Поэтому отмену препарата производят с постепенным снижением дозы в течение 7–10 дней.

Из побочных эффектов при систематическом применении клонидина отмечают сухость во рту, седативный эффект, депрессию, сонливость, головокружение, задержку натрия, жидкости, появление отеков, запоры. Клонидин потенцирует действие этилового спирта, снотворных наркотического типа действия. Не рекомендуется при приеме клонидина употребление спиртных напитков.

Гуанфацин, являясь долгодействующим стимулятором центральных α_2-адренорецепторов, приводит к уменьшению потока симпатических импульсов из ЦНС к сердцу, периферическим сосудам и почкам.

Расширяя преимущественно мелкие артерии и артериолы, гуанфацин уменьшает ОПСС и приводит к понижению АД.

Препарат вызывает незначительное снижение частоты сердечных сокращений и снижение активности ренина плазмы (через 3 дня после приема).

Седативный эффект гуанфацина менее выражен, чем у клонидина, и вероятность развития синдрома отмены низкая.

Гуанфацин при приеме внутрь хорошо всасывается, его биодоступность составляет 80% и не зависит от приема пищи. В печени метаболизируется около 60% препарата; связывается с белками плазмы на 64–72%.

$T_{1/2}$ составляет 12,1–22,8 ч. Выводится в основном почками в неизмененном виде и частично — в виде метаболитов. При нарушении функции печени препарат может кумулировать. У больных пожилого возраста и при почечной недостаточности снижается выведение неизмененного гуанфацина.

Из побочных эффектов возможны ортостатическая гипотония, головокружение, сухость во рту, седативный эффект, сонливость.

Метилдопа оказывает гипотензивное действие за счет превращения в псевдомедиатор (α-метил-норадреналин), который стимулирует центральные α_2-адренорецепторы тормозных нейронов сосудодвигательного центра, понижает тонус сосудов и снижает ОПСС.

Гипотензивный эффект при приеме препарата внутрь наступает через 3–5 ч и продолжается в течение суток, а устойчивый гипотензивный эффект отмечается на 2–5-е сутки.

При приеме препарата часто наблюдается задержка жидкости и солей в организме. Аналогично клофелину действие метилдофы на ЦНС проявляется сонливостью и седативным эффектом.

Клонидин, гуанфацин и метилдопа представляют 1-е поколение гипотензивных препаратов центрального действия. Присущие им побочные эффекты, трудности дозирования и развитие синдрома отмены ограничили их применение.

Интерес к гипотензивным препаратам центрального действия возобновился при внедрении в практику обладающих менее выраженными побочными эффектами моксонидина и близкого к нему по химической структуре рилменидина — препаратов 2-го поколения.

Моксонидин избирательно связывается с I_1-имидазолиновыми рецепторами ствола мозга и тормозит активность симпатической нервной системы.

Моксонидин

Имидазолиновые рецепторы — это самостоятельный тип рецепторов, расположенных в различных тканях. Эндогенным лигандом имидазолиновых рецепторов является агмантин, представляющий собой декарбоксилированную незаменимую аминокислоту аргинин.

Агмантин образует с имидазолиновыми рецепторами агмантинергическую систему, играющую важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы и метаболического гомеостаза.

Различают два подтипа имидазолиновых рецепторов — I_1 и I_2.

I_1-рецепторы расположены в центре регуляции АД в продолговатом мозге, в почках, в надпочечниках, в окончаниях симпатических нервов. Стимуляция I_1-имидазолиновых рецепторов оказывает угнетающее действие на симпатоадреналовую систему в стволе мозга и медуллярном отделе надпочечников. Гипотензивное действие реализуется через двойной механизм: снижение симпатического тонуса и угнетение системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

I_2-рецепторы расположены на мембранах митохондрий в почках. Стимуляция I_2-рецепторов приводит к усилению выделения почками ионов натрия из организма.

Моксонидин, являясь агонистом I_1-имидазолиновых рецепторов в ЦНС, вызывает торможение высвобождения катехоламинов и снижение симпатической активности, что приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД.

Препарат обладает меньшим сродством к центральным α_2-адренорецепторам, и побочные эффекты (сухость во рту, седативный эффект) выражены у него в существенно меньшей степени, чем у других гипотензивных средств центрального действия (указанные побочные эффекты обусловлены взаимодействием гипотензивных средств с α_2-адренорецепторами). Под влиянием моксонидина происходит снижение активности ренина плазмы на 23% и снижение концентрации норадреналина в плазме на 34%. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностностью и умеренной степенью АГ.

Моксонидин хорошо всасывается при приеме внутрь — на 90%, не метаболизируется при «первом прохождении» через печень, что объясняет его высокую биодоступность. Пик плазменной концентрации достигается через 30–180 мин после приема таблеток. Связь с белками плазмы низкая — около 7%. $T_{1/2}$ составляет 2–2,9 ч. Выводится препарат из организма почками в виде метаболитов (10–20%) и в неизмененном виде; свыше 70% введенной дозы выводится в течение первых 48 ч после приема препарата.

Из побочных эффектов следует отметить сухость во рту, головокружение, слабость в ногах и утомляемость (исчезают в течение первых недель лечения).

21.1.2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)

К этой группе относятся *азаметония бромид* (Пентамин), *гексаметония бензосульфонат* (Бензогексоний).

Введение ганглиоблокаторов (см. п. 8.2.2 «Ганглиоблокирующие препараты (ганглиоблокаторы)») вызывает блокаду как симпатических, так и парасимпатических ганглиев, что проявляется рядом неблагоприятных побочных эффектов. После их введения существует опасность развития ортостатического коллапса.

Несмотря на высокую эффективность ганглиоблокаторов как гипотензивных средств, они в настоящее время используются редко — только в острых ситуациях при гипертонических кризах с признаками перегрузки левого желудочка сердца.

21.1.3. Средства, блокирующие адренергические нейроны (симпатолитики)

Препараты этой группы (гуанетидин (Октадин), резерпин (Рауседил)) снижают АД, подавляя высвобождение норадреналина из постганглионарных симпатических нейронов (см. п. 9.2.2 «Симпатолитики»).

Гуанетидин проникает через мембрану симпатического окончания и накапливается в везикулах, вытесняя из них норадреналин, что приводит к истощению запасов медиатора и последующему снижению тонуса периферических сосудов и работы сердца.

Гипотензивный эффект *резерпина* обусловлен его действием на постганглионарные симпатические нервные окончания, в которых он истощает запасы катехоламинов. В результате этого снижается минутный объем сердца и уменьшается ОПСС. Препарат легко проникает в мозг, оказывая седативное действие.

Развитие гипотензивного эффекта симпатолитиков происходит постепенно, выраженный эффект отмечается через 1–2 недели. Наличие серьезных осложнений после приема симпатолитиков (ортостатический коллапс, ульцерогенный эффект, нейролептический и депрессивный синдром, особенно у пожилых больных) ограничивают их применение в лечении ГБ.

21.1.4. Средства, блокирующие адренорецепторы

α-Адреноблокаторы (см. п. 9.2.1 «Адреноблокаторы»).

Фентоламин (Регитин) и *феноксибензамин* оказывают неселективное действие на пре- и постсинаптические α-адренорецепторы, блокируя α_1- и α_2-адренорецепторы. Они противодействуют эффектам адреналина и норадреналина и вызывают расширение сосудов и уменьшение периферического сопротивления сосудов.

Неселективные α_1- и α_2-адреноблокаторы преимущественно применяются для диагностики и лечения вторичной АГ, связанной с опухолью надпочечников (*феохромоцитомой*), а также при спазмах периферических сосудов (*болезни Рейно*, *эндартериите*). Введение этих препаратов с целью быстрого снижения АД часто сопровождается развитием тахикардии и ортостатической гипотонией.

Селективные α_1-адреноблокаторы — *празозин* и *доксазозин*, блокируя постсинаптические α_1-адренорецепторы, вызывают расширение сосудов и уменьшение общего периферического сопротивления, слабо влияя на минутный объем сердца.

«Феномен первой дозы», который проявляется ортостатической гипотензией, может возникнуть (у 25% пациентов) после приема начальной дозы празозина, поэтому важно начинать лечение АГ с наименьших (пороговых) доз препарата (1/2 таблетки на ночь) с последующим их увеличением. Празозин повышает в крови содержание антиатерогенных липопротеинов.

β-Адреноблокаторы (см. п. 9.2.1 «Адреноблокаторы»).

Препараты этой группы занимают ведущее место в лечении АГ (гиперкинетического типа).

Используют некардиоселективные β-АБ, такие как *пропранолол* (Анаприлин), и кардиоселективные — *атенолол* (Тенормин), *бетаксолол* (Локрен), *небиволол* (Небилет), *бисопролол* (Конкор), *метопролол* (Беталок, Беталок ЗОК).

Возможные механизмы гипотензивного действия β-АБ:

1. Снижение минутного объема сердца за счет блокады β_1-адренорецепторов сердца.

2. Уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов за счет блокады пресинаптических β_2-адренорецепторов и уменьшения (по механизму обратной связи) высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон.

3. Торможение секреции ренина почками.

4. Тормозное влияние на сосудодвигательные центры в ЦНС.

Дополнительными вазодилатирующими свойствами обладают кардиоселективные β-АБ, такие как *целипролол*, *бисопролол*, *небиволол*. Последний оценивают как наиболее эффективное антигипертензивное средство за счет его способности освобождать NO из эндотелия сосудов.

Использование кардиоселективных β-АБ пролонгированного действия при АГ приводит к снижению ОПСС, сердечного выброса и АД за счет их центрального и периферического действия.

α- и β-Адреноблокаторы — лабеталол, карведилол.

Лабеталол и *карведилол* вызывают выраженное и длительное гипотензивное действие за счет неселективной блокады β-адренорецепторов и селективной блокады α_1-адренорецепторов.

В результате блокады α- и β-адренорецепторов уменьшается сосудистое сопротивление и понижается АД без существенных изменений частоты сердечных сокращений и сердечного выброса.

Карведилол оказывает антиоксидантное действие и благоприятно влияет на уровень атерогенных липопротеинов плазмы крови.

21.2. Сосудорасширяющие средства миотропного действия (периферические вазодилататоры)

Периферические вазодилататоры вызывают расширение артериальных и/или венозных сосудов и различаются по механизму базального сосудорасширяющего действия.

21.2.1. Вазодилататоры прямого действия

Гидралазин прямо действует на миофибриллы артериол и мелкие артерии с небольшим воздействием на вены, в результате чего снижается периферическое сопротивление, понижается АД и увеличиваются частота сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца. Прямое сосудорасширяющее действие препарата реализуется через торможение фосфорилирования специальной цепи белка миозина, необходимого для мышечного сокращения.

$NH-NH_2$

N

N $\cdot HCl$

Гидралазин

Доминирующим эффектом гидралазина является его прямое спазмолитическое действие на миофибриллы гладкой мускулатуры. В результате этого уменьшается периферическое сопротивление резистивных сосудов (артериол), понижается АД. При этом компенсаторно увеличиваются ударный объем сердца и сердечный выброс.

Гидралазин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь (около 90%), хотя плазменная концентрация его при приеме внутрь ниже, чем при в/м или в/в введении такой же дозы. Это обусловлено метаболизмом препарата при «первом прохождении» через печень. Биодоступность гидралазина при приеме внутрь около 50% у «умеренных ацетиляторов» и 30% у «быстрых ацетиляторов». Связь с белками плазмы высокая — 87%. Пик плазменной концентрации при приеме препарата внутрь достигается в течение 1–2 ч. Метаболизируется в печени с образованием нескольких активных метаболитов. $T_{1/2}$ гидралазина составляет 3–7 ч и удлиняется у больных с по-

чечной недостаточностью. Продолжительность действия препарата 3–8 ч. Выводится гидрализин почками: 2–4% в неизмененном виде при приеме внутрь и 11–14% неизмененного препарата при в/в введении.

Из побочных эффектов отмечаются: аллергические реакции, тахикардия, лимфоаденопатия, периферические нефриты, задержка натрия и воды, отеки, диарея, анорексия, тошнота, рвота, головная боль.

Нитропруссид натрия (Ниприд) относится к миотропным антигипертензивным средствам, влияющим на гладкомышечные клетки артериол, мелких артерий и на емкостные сосуды (венулы), мелкие вены.

$$Na_2[Fe(CN)_5NO]$$

Натрия нитропруссид

Препарат рассматривается как донатор NO. Являясь активатором цитозольной гуанилатциклазы, вызывает повышение содержания цГМФ, снижает концентрацию ионов кальция в саркоплазме, что приводит к уменьшению тонуса сосудов.

Нитропруссид натрия применяется для быстрого управляемого снижения АД при гипертонических кризах, сердечной недостаточности. Начало гипотензивного действия нитропруссида натрия наступает в течение 1–2 мин после начала инфузии с почти немедленным достижением максимального эффекта; продолжительность действия 10 мин. $T_{1/2}$ составляет около 2 мин. Выводится препарат почками.

Побочные эффекты: рефлекторая тахикардия, головная боль, мышечные подергивания.

Прямое миотропное действие на гладкую мускулутуру сосудов оказывают также *дибазол* и *магния сульфат*.

Препараты расширяют сосуды, снижают АД, но гипотензивный эффект непродолжительный и выражен умеренно. Дибазол применяют обычно в комбинации с другими гипотензивными средствами, а сульфат магния используют для в/в или в/м введения при гипертонических кризах.

21.2.2. Вазодилататоры непрямого действия

Блокаторы кальциевых каналов (см. гл. 20 «Средства, применяемые при ишемии миокарда»).

Известно, что у больных ГБ возрастает плотность кальциевых каналов L-типа в артериях, а также отмечено нарушение депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Из-за увеличенного тока ионов кальция внутрь гладкой мускулатуры сосудов повышается ОПСС, которое имеет место при ГБ. Блокаторы кальциевых каналов действуют при ГБ как вазодилататоры непрямого действия. Способность блокаторов кальциевых каналов снижать тонус артерий и артериол реализуется за счет уменьшения трансмембранного тока ионов кальция внутрь гладкой мускулатуры. Вазодилатация, обусловленная снижением концентрации свободного кальция в цитозоле гладкой мускулатуры сосудов, послужила основанием для их широкого использования при лечении различных форм ГБ.

Нифедипин, *амлодипин*, *лерканидипин* и другие производные дигидропиридина являются периферическими вазодилататорами и обладают преимуществом перед верапамилом и дилтиаземом, так как имеют наивысший тропизм к ГМ сосудов и начинают оказывать гипотензивное действие уже через 15 мин после сублингвального приема, что позволяет применять нифедипин при гипертонических кризах в дозе от 15 до 30 мг. Длительное применение пролонгированных форм блокаторов кальциевых каналов приводит к обратному развитию гипертрофии левого желудочка, что улучшает прогноз у больных ГБ.

Активаторы калиевых каналов — Миноксидил, Пинацидил, Диазоксид (Гиперстат)

Миноксидил *Диазоксид*

Активаторы калиевых каналов, используемые в качестве гипотензивных средств, расширяют артериолы за счет открывания калиевых каналов и выхода ионов калия из клетки, приводя к развитию гиперполяризации мембраны. Тонус ГМ сосудов снижается, и уменьшается ОПСС.

Миноксидил является сосудорасширяющим средством, его активный метаболит — миноксидила сульфат — открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в мембранах ГМ сосудов, вызывая гиперполяризацию мембран и расслабление ГМ сосудов.

В норме калиевые каналы закрыты внутриклеточной АТФазой, и, по-видимому, активаторы калиевых каналов являются ее конкурентами.

Обычные дозы миноксидила для взрослых 1–2 мг/сут дают быстрый эффект уже в первые дни лечения. Гипотензивный эффект сохраняется 24–48 ч.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ неизмененного препарата и его метаболитов составляет 4,2 ч. Выводится миноксидил почками на 97%, главным образом в виде метаболитов, 3% — через ЖКТ.

Использование миноксидила может вызвать задержку жидкости в организме и появление отеков.

Препарат рекомендуют назначать в комбинации с диуретиками и β-блокаторами.

Диазоксид используют для купирования гипертонических кризов. Препарат задерживает натрий и воду в организме, оказывает преходящее гиперкалиемическое действие. Вводят в/в быстро. Более 90% связывается с белками плазмы. После в/в введения начало гипотензивного действия развивается через 1 мин, максимальный эффект достигается через 2–5 мин. Длительность гипотензивного действия 2–12 ч.

21.3. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

21.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Группа включает в себя каптоприл (Капотен), периндоприл (Престариум), эналаприл (Ренитек), рамиприл (Тритаце), фозиноприл (Моноприл).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — физиологическая гуморальная система регуляции сосудистого тонуса, которая гиперактивизируется при ГБ. РААС имеет особое значение в регуляции АД, она определяет объем циркулизующей крови, АД и функции сердечно-сосудистой системы. РААС активируется в ответ на уменьшение объема циркулизующей крови, снижение АД и при повышении активности симпатической нервной системы. РААС участвует в регуляции АД и объема жидкости, так как ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который под влиянием АПФ (дипептидилкарбоксипептидазы) превращается в ангиотензин II (АII), оказывающий мощное сосудосуживающее действие — в 50 раз сильнее, чем адреналин. Кроме того, АII увеличивает секрецию альдостерона и вызывает изменение стенки артериол (ее утолщение и сужение просвета сосудов) (табл. 21.3).

Снижение АД под влиянием ИАПФ наступает в результате торможения превращения АI в АII; торможения РААС в тканях и сосудистой стенке; уменьшения высвобождения норадреналина из окончаний нейронов; уменьшения секреции альдостерона; увеличения количества брадикинина благодаря уменьшению его инактивации АПФ.

Брадикинин (кинин), активизируя B_2-кининовые рецепторы эндотелия сосудов, приводит к быстрому высвобождению NO, простагландина E_2 и простациклина из эндотелия, которые вызывают расслабление ГМ артерий.

Каптоприл является первым препаратом среди ЛС, ингибирующих АПФ. При применении каптоприла происходит расширение периферичес-

Таблица 21.3

Физиологические эффекты ангиотензина II, которые опосредуются AT_1- и AT_2-рецепторами (по C. Johnson и J. Risvanis)

AT_1-рецепторы	AT_2-рецепторы
Вазоконстрикция Стимуляция синтеза и секреции альдостерона Реабсорбция натрия в почечных канальцах Гипертрофия кардиомиоцитов Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки Усиление периферической норадреналинергической активности Усиление активности центрального звена симпатической нервной системы Стимуляция высвобождения вазопрессина Снижение почечного кровотока Торможение секреции ренина	Вазодилатация Стимуляция апоптоза Антипролиферативный эффект Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей Рост эндотелиальных клеток Торможение гипертрофии кардиомиоцитов

ких сосудов, снижение АД, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце, улучшается кровообращение в малом круге и в почках. Ингибирование АПФ способствует увеличению концентрации брадикинина, который обладает сосудорасширяющей активностью. Снижение концентрации AII в крови приводит к уменьшению секреции альдостерона.

Каптоприл

Каптоприл оказывает гипотензивное действие при любом уровне ренина в плазме. Препарат может уменьшать протеинурию у гипертензивных больных с диабетической нефропатией.

При приеме внутрь 75% каптоприла быстро всасывается в кровь. Всасывание препарата из ЖКТ в кровь в присутствии пищи уменьшается до 30–55%. Связь с белками плазмы низкая — 25–30% (в основном с альбумином). Метаболизируется в печени, превращаясь, в частности, в различные дисульфиды. $T_{1/2}$ менее 3 ч, при почечной недостаточности — 3,5–32 ч. Пик плазменной концентрации достигается в течение 60–90 мин. Более 95% препарата выводится из организма с мочой, при этом 40–50% выводится в неизмененном виде, и оставшаяся часть — в виде метаболитов. У больных с застойной сердечной недостаточностью процент выведения с мочой может быть ниже.

Из побочных эффектов следует отметить: сухой кашель (связанный с повышением уровня брадикинина), тошноту, диарею, нарушения вкуса; головную боль, головокружение, усталость, нарушение сна, отеки, гипотонию, обмороки, боль в области сердца, тяжелую ишемию миокарда, сыпь, боли в суставах.

Эналаприл является ИАПФ 2-го поколения (не содержит сульфгидрильной группы, вызывающей сильное раздражение ЖКТ) и отличается пролонгированным действием.

Эналаприл

Являясь «пролекарством», эналаприл в организме гидролизуется с образованием эналаприлата, который ингибирует АПФ и оказывает гипотензивное действие. Расширяя артериолы и мелкие артерии, эналаприл

уменьшает пред- и постнагрузку на сердце; сердечный выброс остается неизменным или незначительно повышается у больных с гипертонией при нормальной функции сердца.

Препарат улучшает почечный кровоток, снижая сопротивление почечных сосудов; усиливает выделение натрия и мочевой кислоты, вызывая незначительную задержку калия в организме.

Продолжительность действия эналаприла 24 ч.

При приеме внутрь эналаприл всасывается примерно на 60%, прием пищи не влияет на процесс всасывания. Белками плазмы связывается примерно 50%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — эналаприлата. $T_{1/2}$ эналаприлата равен 11 ч. Пик плазменной концентрации эналаприла достигается в течение 1 ч (для эналаприлата — 3–4 ч). Выводится почками 60% (20% как эналаприл и 40% как эналаприлат) и с калом 33% (6% как эналаприл и 27% как эналаприлат). Эналаприлат выводится с мочой в неизмененном виде.

Из побочных эффектов следует отметить: головокружение, головные боли, тошноту, понос, кашель, мышечные спазмы, аллергические реакции.

Фозиноприл натрия представляет собой пролекарство, содержащее в своей структуре фосфинильную группу.

Фозиноприл

Медленно всасывается из ЖКТ в кровь, биодоступность препарата составляет 30%. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита — фозиноприлата, который оказывает пролонгированное действие (до 24 ч).

Пик плазменной концентрации достигается через 3–3,5 ч.

Связь с белками плазмы высокая — 95%. $T_{1/2}$ препарата составляет 11,5–12,4 ч. Выводится препарат в равной степени через почки и с желчью. Побочные эффекты выражены мало.

Периндоприл — пролекарство, в печени трансформируется в активный метаболит периндоприлат (20% от введенного периндоприла), обладающий высокой степенью связывания с АПФ. Препарат снижает гипертрофию сосудистой стенки и миокарда. В сердце на фоне его приема уменьшается количество субэндокардиального коллагена.

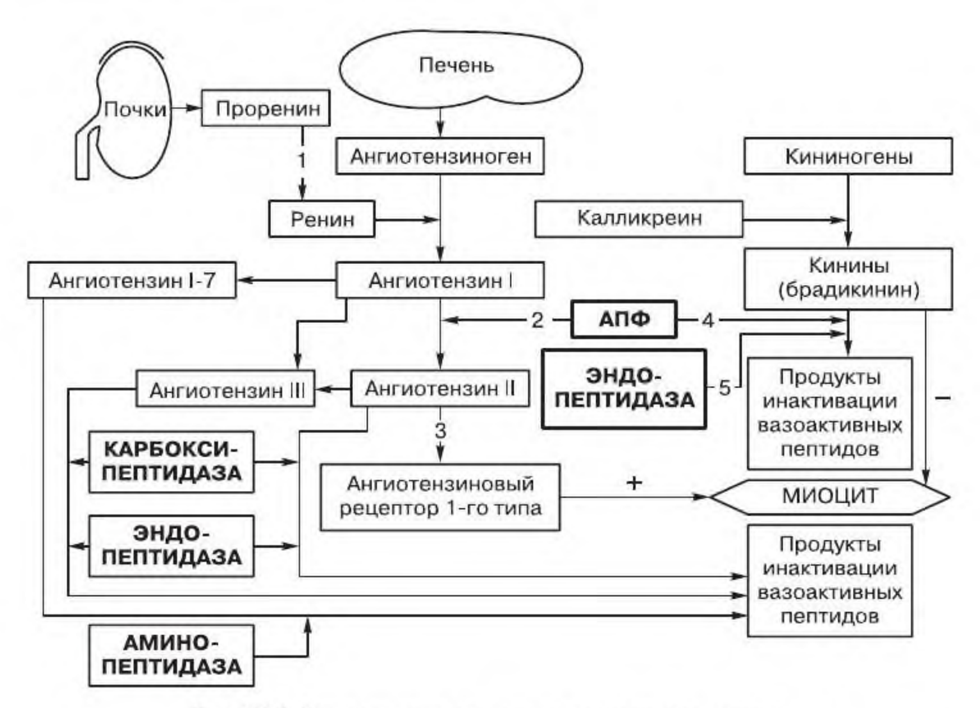


Рис. 21.2. Гуморальная регуляция сосудистого тонуса:
1 — α_2-адреномиметики, β-адреноблокаторы, I_1-миметики; *2, 4* — ИАПФ;
3 — блокаторы AT_1-рецепторов; *2, 4, 5* — ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Рамиприл в печени трансформируется в рамиприлат, обладающий высокой степенью связывания с АПФ. Большое клиническое значение имеют две фармакокинетические особенности рамиприла — медленное выведение из организма и двойной путь элиминации (до 40% препарата выводится с желчью). Однако при выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 5–55 мл/мин) его дозу рекомендовано снизить вдвое.

21.3.2. Ингибиторы вазопептидаз (эндопептидаз)

Омапатрилат блокирует АПФ и нейтральную эндопептидазу, участвующую в инактивации основных эндогенных пептидов, обусловливающих сосудорасширяющий эффект. Таким образом омапатрилат, блокирующий активность сосудосуживающей системы (РААС), увеличивает действие вазодилатирующих систем и способствует устранению дисбаланса между прессорными и депрессорными системами.

Биодоступность препарата составляет 30%, прием пищи не влияет на биодоступность. Связь с белками плазмы 80%. Пик плазменной концентрации достигается через 2 ч после приема препарата внутрь. $T_{1/2}$ составляет 14–19 ч. Выводится с мочой в виде метаболитов. Омапатрилат эффективно снижает АД, вызывает расслабление ГМ сосудов и повышает почечную экскрецию натрия.

Побочные эффекты: кашель, диарея, аллергические реакции.

21.3.3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов первого типа (AT_1-рецепторов)

В группу входят лозартан (Козаар), ирбесартан (Апровель), валсартан (Диован), кандесартан (Атаканд), азилсартан (Эдарби).

АТ II реализует свое действие через ангиотензиновые AT_1- и AT_2-рецепторы. AT_1-рецепторы участвуют в образовании вторичного мессенджера — инозитол-3-фосфата, который освобождает ионы кальция из внутриклеточных депо, вызывая вазоконстрикцию.

Лозартан — производное имидазола, является конкурентным антагонистом (блокатором) AT_1-рецепторов в ГМ резистивных сосудов, снижает АД за счет уменьшения ОПСС. Разгружает малый круг кровообращения, увеличивает экскрецию натрия и диурез, снижает секрецию альдостерона и норадреналина в крови. Лозартан увеличивает экскрецию мочевой кислоты почками (путем угнетения канальцевой реабсорбции), снижая ее концентрацию в крови и тканях.

Лозартан

Лозартан при приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ в кровь; биодоступность при приеме дозы 50 мг составляет 33%. Метаболизируется в печени; основной метаболит проявляет фармакологическую активность. Связь с белками плазмы высокая: лозартан — 92%, метаболит — 99%.

Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,2 ч после приема дозы 50 мг. $T_{1/2}$ лозартана равен 1,5–2 ч, а его метаболита — 6–9 ч. Экскретируется с мочой 11% неизмененного препарата и 55% в виде основного метаболита.

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата. При применении лозартана для лечения АГ в контролируемых исследованиях среди побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1% (4,1% против 2,4%).

Ирбесартан является производным лозартана и в 2,5 раза активнее его. Спустя 24 ч после его приема внутрь степень снижения АД составляет 74% от максимального эффекта.

В отличие от ИАПФ, блокаторы AT_1-рецепторов не влияют на обмен кининов (брадикинина), с накоплением которых связывают такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек. Препараты этой группы отличаются хорошей переносимостью.

Валсартан (Диован). Наиболее изученный препарат группы. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тысяч, из них более 40 тысяч включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности (жестких конечных точек).

Биодоступность препарата составляет 23% . Хотя прием пищи замедляет его всасывание, это не приводит к снижению клинической эффективности. Связь с белками плазмы 94–97% . Выводится валсартан печенью (70%) и почками (30%) в неизмененном виде. Больным с нарушением функций печени и почек коррекции дозы препарата не требуется.

Для лечения АГ валсартан назначают 1 раз в сутки. У большинства пациентов начало его антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 ч, максимум — через 4–6 ч, продолжительность — более 24 ч.

Препарат эффективен как у пациентов с впервые диагностированной АГ, так и при неэффективности предшествующего лечения. Валсартан обладает по меньшей мере сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. В ряде исследований валсартан продемонстрировал преимущества перед другими блокаторами рецепторов ангиотензина — лозартаном, телмисартаном, ирбесартаном и кандесартаном. Число пациентов, ответивших на лечение валсартаном в дозе 80–160 мг/сут, достигает 75%. Помимо того, что валсартан обладает антигипертензивной эффективностью, он достоверно уменьшает концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, маркера воспаления и эндотелиальной дисфункции; подтверждены нефропротективные свойства валсартана у пациентов с тяжелой ХПН, а также у больных, находящихся на гемодиализе. На фоне приема валсартана отмечены уменьшение риска возникновения сахарного диабета на 23% по сравнению с амлодипином и уменьшение риска развития сердечной недостаточности. В исследованиях показано кардиопротективное действие валсартана, выражавшееся в уменьшении коэффициента гипертрофии левого желудочка и улучшении его диастолической функции. Включение валсартана в стандартную схему лечения АГ уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 39% по сравнению со схемой лечения, не включающей блокаторы рецепторов ангиотензина. По данным различных исследований, при применении валсартана риск первичного и повторного инсульта уменьшался на 40% .

21.4. Мочегонные средства (диуретики)

При лечении АГ часто используют тиазидные, тиазидоподобные и петлевые диуретики: гидрохлоротиазид (Гипотиазид), индапамид (Арифон), хлорталидон (Оксодолин), торасемид (Бритомар).

Диуретики вызывают гипотензивный эффект вначале за счет снижения объема циркулирующей крови, что приводит к снижению сердечного выброса. Сердечный выброс вскоре восстанавливается, а АД остается сниженным за счет уменьшения ОПСС. Для быстрого снижения АД применяют *фуросемид*, при длительном лечении ГБ — *гидрохлоротиазид* (Гипотиазид), *инда-*

памид (Арифон), *хлорталидон* (Оксодолин) и др. Диуретики применяются чаще всего в комбинации вместе с другими антигипертензивными средствами (подробнее см. гл. 28 «Мочегонные средства (диуретики) и уролитики»).

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Помимо монотерапии при лечении АГ используются комбинации из двух, трех и более антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

Сочетание двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированного лечения присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов.

К ним относятся:

— ИАПФ + диуретик;
— БРА + диуретик;
— ИАПФ + БМКК;
— БРА + БМКК;
— Дигидропиридиновый БМКК + β-АБ;
— БМКК + диуретик;
— β-АБ + диуретик и некоторые другие.

Для комбинированного лечения АГ можно использовать как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов (два или три препарата в одной таблетке).

В настоящее время существует достаточно много фиксированных комбинированных препаратов: Капозид (каптоприл + гидрохлортиазид), Ко-ренитек (эналаприл + гидрохлортиазид), Нолипрел (периндоприл + индапамид), Аккузид (хинаприл + гидрохлортиазид), Ко-диован (валсартан + гидрохлортиазид), Гизаар (лозартан + гидрохлортиазид), Эксфорж (валсартан + амлодипин), Ко-эксфорж (валсартан + амлодипин + гидрохлортиазид), Экватор (лизиноприл + амлодипин), Логимакс (метопролол + фелодипин), Тарка (верапамил + трандолаприл) и др.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗАХ

Гипертонический криз (ГК) — это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого снижения АД для предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней. В большинстве случаев ги-

пертонический криз развивается при систолическом АД > 180 мм рт. ст. и/или диастолическом АД > 120 мм рт. ст., но возможно развитие этого неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. ГК, как правило, сопровождается выраженной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, ощущением жара, потливостью, сердцебиением, чувством нехватки воздуха. Особенно выраженное повышение АД может привести к развитию гипертонической энцефалопатии (сонливости, оглушенности, нарушению мозгового кровообращения) или развитию острой левожелудочковой недостаточности (отеку легких).

ГК требует неотложного лечения, так как резкое повышение АД создает угрозу нарушения мозгового кровообращения и развития острой сердечной недостаточности.

При ГК возможно сублингвальное введение или прием антигипертензивных ЛС внутрь (в зависимости от выраженности повышения АД и симптомов). Вводят препараты с относительно быстрым и коротким действием внутрь или сублингвально: каптоприл (25–50 мг), моксонидин (0,4 мг), клонидин (0,1–0,2 мг), нифедипин (10–20 мг) или нитроглицерин (0,5 мг). Прием этих ЛС больной может осуществлять самостоятельно, используя инструкции лечащего врача. Однако следует помнить, что при сублингвальном приеме клонидина, нифедипина, каптоприла возможны резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения, особенно у пожилых больных.

Парентерально применяют следующие препараты для лечения ГК: эналаприлат, нитропруссид натрия 0,5–10 мкг/кг в минуту (препарат выбора при гипертонической энцефалопатии, но следует учесть, что он может повышать внутричерепное давление), фентоламин при подозрении на феохромоцитому, фуросемид при острой недостаточности левого желудочка, дроперидол, пентамин и др.

Таблица 21.4

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Клонидин (*Clonidinum*)	Клофелин Гемитон Катапрессан	Таблетки по 0,000075 и 0,00015 г Ампулы по 1 мл 0,01% р-ра для инъекций Растворы (глазные капли) 0,125, 0,25 и 0,5%	Гипотензивную терапию начинают с приема таблеток по 0,075 мг за 40–60 мин до еды 2–4 раза в день. При отсутствии эффекта дозу повышают на 1/2 таблетки через каждые 1–2 дня до 0,3 мг на прием. Препарат снижает психомоторную реакцию! Прием алкоголя на фоне лечения приводит к коллапсу! При резкой отмене препарата развивается «синдром отмены» с резким повышением АД. Отмену препарата производить в течение 7–10 дней

Продолжение табл. 21.4

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Гуанфацин (*Guanfacinum*)	Гипертенсал Эстулик	Таблетки по 0,0005, 0,001 и 0,002 г	Принимать внутрь, начиная с дозы 1 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Выраженный гипотензивный эффект развивается через неделю после начала лечения. Через 3–6 дней после начала лечения возможно развитие толерантности к препарату
Метилдопа (*Methyldopa*)	Допегит	Таблетки по 0,125, 0,25 и 0,5 г	Принимать натощак за 30–40 мин до еды. Гипотензивный эффект развивается медленно. При длительном применении возможно развитие депрессии
Моксонидин (*Moxonidinum*)	Физиотенз Цинт	Таблетки, покрытие оболочкой, по 0,0002, 0,0003 и 0,0004 г	Дозировка подбирается индивидуально, начиная с 0,2 до 0,4 мг 1 раз в сутки. Принимают во время или после еды, запивая небольшим количеством воды. Не рекомендуется резко прекращать прием препарата. Возможно ослабление реакции при вождении автомобиля
Каптоприл (*Captoprilum*)	Капотен Тензиомин	Таблетки по 0,025, 0,05 и 0,1 г	Обычно принимают натощак по 0,0125–0,05 г 3 раза в сутки за 1 ч до еды. Пропущенную дозу принять как можно скорее. Не принимать двойную дозу. После первого приема возможно головокружение. Возможно ослабление реакции при вождении автомобиля
Эналаприл (*Enalaprilum*)	Ренитек Энап	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,02 г	Назначается 1 раз в сутки (при недостаточном эффекте 2 раза в сутки) независимо от приема пищи
Фозиноприл (*Fosinoprilum*)	Моноприл	Таблетки по 0,01 и 0,02 г	То же
Лозартан (*Losartanum*)	Козаар	Таблетки по 0,05 и 0,1 г Капсулы по 0,1 г	Назначают 1 раз в сутки натощак, запивая достаточным количеством воды
Валсартан (*Valsartanum*)	Диован	Таблетки по 0,08 г	То же

Окончание табл. 21.4

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Миноксидил (*Minoxidilum*)	Лонитен	Таблетки по 0,005 г	Принимать внутрь, начиная с дозы 1–2,5 мг, 1–2 раза в сутки независимо от приема прищи; затем дозу можно увеличивать до 40 мг в сутки. Возникающая при приеме препарата рефлекторная тахикардия корректируется приемом β-АБ. У пожилых пациентов возможна гипотермия
Гидралазин (*Hydralazinum*)	Апрессин Депрессан	Таблетки по 0,03 и 0,06 г Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,09 и 0,12 г	Доза подбирается индивидуально. Обычная доза — от 0,03 г 3–4 раза в день до 0,06 г 3–5 раз в день за 30–40 мин до еды. Необходимо следить за пульсом, при его снижении менее 50 уд./мин обратиться к врачу. Пропущенную дозу принять как можно скорее. Не принимать двойную дозу

ГЛАВА 22

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Различные причины, вызывающие развитие гипотензии, определяют спектр лекарственных средств, применяемых для повышения АД.

Основные причины развития гипотензии — это уменьшение сердечного выброса, снижение ОПСС и нарушение регуляции сосудистого тонуса нейрогенной природы.

Гипотензия может быть как хронической, так и острой (шок, коллапс, острая кровопотеря).

Хроническая гипотензия (систолическое АД менее 105 мм рт. ст.) может проявляться первичной идиопатической гипотензией и вторичной гипотензией.

Первичная идиопатическая гипотензия может быть причиной утомляемости и головокружения, но программы необходимых физических упражнений бывает вполне достаточно для нормализации состояния без лекарственной терапии.

Вторичная гипотензия является симптомом, требующим медикаментозного лечения для его устранения. Так, при снижении ударного объема сердца при сердечной недостаточности назначают сердечные гликозиды для усиления сократимости миокарда и повышения ударного объема сердца, что приводит к повышению АД.

Острая артериальная гипотензия может быть вызвана недостаточностью ортостатической регуляции (сосудистый коллапс), обусловленной недостаточностью вегетативной периферической системы и/или острой недостаточностью сердца, то есть падение АД происходит за счет снижения сердечного выброса и/или уменьшения периферического сопротивления сосудов.

Ниже приведена классификация средств, применяемых при артериальной гипотензии (средства, повышающие тонус кровеносных сосудов).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ангиотензинамид

Средства центрального действия:
- Психостимуляторы
- Аналептики

Средства, стимулирующие периферическую нервную систему:
- Стимуляторы α- и β-адренорецепторов: эпинефрин, эфедрин
- Стимуляторы преимущественно α-адренорецепторов: норэпинефрин (Норадреналин), фенилэфрин (Мезатон), мидодрин

— Стимуляторы дофаминовых, α- и β-адренорецепторов: допамин
Средства, восстанавливающие объем циркулирующей плазмы крови
Растительные общетонизирующие средства: препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи и пр.

Средства, повышающие АД, применяют при шоковых состояниях различного генеза, коллапсах, артериальной гипотензии, аллергических реакциях, особенно сопровождающихся понижением АД, при бронхиальной астме. Выбор препаратов определяют в первую очередь в зависимости от нозологической формы, состояния основных функций миокарда (сократимости, возбудимости, автоматизма), выраженности нежелательных лекарственных реакций, наличия сопутствующих заболеваний и функционального состояния органов выведения.

Для оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы наряду с данными клинического осмотра (характером пульса, дыхания, состоянием кожных покровов, проявлениями расстройств микроциркуляции и т. д.) необходимо регулярное измерение АД, анализ всех параметров ЭКГ, наблюдение за показателями центральной и периферической гемодинамики (по данным эхокардиографии, реографии), контроль за ритмом сердца по данным ЭКГ-мониторирования, уровнем глюкозы и молочной кислоты в крови, выявление клинических признаков затруднения мочеиспускания, угнетения моторики ЖКТ.

22.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

К этой группе относится ангиотензинамид (Гипертензин).

Ангиотензинамид стимулирует ангиотензиновые AT_1-рецепторы артериол, оказывая сильное и быстрое сосудосуживающее действие, в результате которого повышается ОПСС. Наиболее сильно суживаются сосуды внутренних органов, кожи и почек. Сопряженное влияние ангиотензинамида на продукцию альдостерона приводит к изменениям объема электролитов, а именно: в организме задерживаются натрий и вода, увеличивается объем экстрацеллюлярной жидкости и повышается АД. Под влиянием ангиотензинамида увеличивается выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников, препарат также стимулирует сосудодвигательный центр и симпатические ганглии.

Препарат вводят в/в, действует он кратковременно, и считается, что 50% введенной дозы разрушается за один кругооборот крови. Поэтому целесообразна инфузия раствора ангиотензинамида с определенной скоростью для обеспечения необходимого уровня АД.

Из побочных эффектов следует отметить: аллергические реакции, брадикардию, головные боли.

22.2. Средства центрального действия

К группе препаратов центрального действия относятся ЛС, которые опосредованно могут повышать сосудистый тонус. Поскольку гипертензивное действие этих средств не является основным фармакологическим эффектом, в данном разделе их клиническая фармакология не рассматривается (см. п. 15.5 «Психостимуляторы, адаптогены», гл. 16 «Аналептические средства»).

22.3. Средства, стимулирующие периферическую нервную систему

К средствам, стимулирующим периферическую нервную систему, относятся средства периферического сосудосуживающего и кардиотонического действия (см. гл. 9 «Средства, действующие на адренергические синапсы» и гл. 18 «Кардиотонические средства»).

Эпинефрин (адреналин) — прямой адреномиметик, действующий на α- и β-адренорецепторы. В физиологических концентрациях он расширяет артерии скелетной мускулатуры, головного мозга, незначительно — сердца, что способствует адаптации к усиленной физической и умственной деятельности. В более высоких концентрациях эпинефрин суживает артериолы и венулы кожи, а также органов брюшной полости, что обусловливает резкое, хотя и кратковременное, повышение систолического и диастолического АД и увеличение венозного возврата. При длительном и частом приеме эпинефрина возможно развитие толерантности к препарату, которая исчезает при его отмене.

В отличие от эпинефрина, эфедрин и псевдоэфедрин (дэфедрин) выступают в основном непрямыми стимуляторами α- и β-адренорецепторов (симпатомиметиками). Действие препаратов связано с вытеснением норэпинефрина из пресинаптических окончаний симпатических нервов, торможением его обратного захвата, повышением чувствительности адренорецепторов к норэпинефрину и эпинефрину, высвобождением последнего из коры надпочечников.

Эфедрин слабее, но более длительно, чем эпинефрин, повышает систолическое АД. Псевдоэфедрин менее активен, чем эпинефрин, но при этом и реже вызывает нежелательные лекарственные реакции. Повторное введение эфедрина в больших дозах (40–60 мг в сутки в течение 3–4 дней) приводит к истощению запасов норадреналина и развитию тахифилаксии. В то же время даже при длительном применении эфедрина в дозе 10–20 мг резистентность не развивается, так как запасы катехоламинов в синапсах успевают восстановиться.

Наряду с влиянием на α-адренорецепторы, препараты этой группы обладают β-стимулирующим действием, за счет чего оказывают выраженное бронхорасширяющее, положительное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действие, понижают тонус и ослабляют перистальтику ЖКТ, увеличивают

гликогенолиз в печени и других тканях, ингибируют высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы, повышают обмен веществ, вызывают мидриаз, расслабляют мускулатуру матки, повышают тонус сфинктера мочевого пузыря и т. д. Установлено, что внутривенное введение эпинефрина нормотоникам может вызывать рефлекторное замедление частоты сердечных сокращений в связи с увеличением сердечного выброса. Эпинефрин и эфедрин оказывают слабое стимулирующее воздействие на проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе. Вследствие их влияния на ретикулярную формацию появляются беспокойство, тревога, тремор, а у больных паркинсонизмом — ригидность мышц. Кроме того, эпинефрин и эфедрин за счет преобладающего влияния на β-адренорецепторы тучных клеток способны тормозить высвобождение гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии, наблюдаемое при аллергической реакции.

Норэпинефрин — агонист α-адренорецепторов и слабый агонист β_1-адренорецепторов сердца. Основное фармакологическое действие проявляется повышением тонуса артериол с увеличением ОПСС и АД, снижением почечного и печеночного кровотока. В обычно используемых дозах норэпинефрин слабо воздействует на β_1-адренорецепторы сердца, так как увеличение его доз (когда он оказывал бы большее влияние на β_1-адренорецепторы) ограничено появлением ишемических изменений в коже, мышцах, почках и других органах. Поэтому в дозах, в которых препарат вводят в качестве гипертензивного средства, он не изменяет или умеренно повышает сократимость миокарда, не изменяет или даже снижает ЧСС (рефлекторная реакция в ответ на повышение АД). Норэпинефрин однонаправленно с эпинефрином действует на ЦНС, обмен веществ, гладкомышечные клетки, но степень его эффекта превосходит действие последнего.

Фенилэфрин, *этилэфрин*, *мидодрин* оказывают преимущественно прямое стимулирующее действие только на α-адренорецепторы, а на β_1-рецепторы сердца практически не влияют. Фенилэфрин и этилэфрин также умеренно повышают выброс норадреналина из пресинаптических окончаний. Вызывая повышение АД, препараты этой группы могут приводить к умеренной кратковременной рефлекторной брадикардии. По силе эффекта фенилэфрин уступает эпинефрину и норэпинефрину, но превосходит их по длительности действия. Этилэфрин менее эффективен, чем фенилэфрин.

Допамин стимулирует α-, β- и дофаминовые рецепторы. Выраженность эффекта зависит от дозы: в малых дозах (0,5–2 мкг/кг в 1 мин) препарат влияет преимущественно на дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек и кишечника. В более высоких дозах (2–10 мкг/кг в 1 мин) препарат вызывает дополнительно стимуляцию β_1-адренорецепторов сердца и оказывает непрямое действие за счет ускоренного высвобождения норадреналина. Оба фактора приводят к повышению сократимости миокарда, увеличению работы сердца, возрастанию систолического и пульсового АД при малом изменении диастолического давления. Коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде увеличиваются. В высоких дозах (выше 10 мкг/кг в 1 мин) допамин стимулирует α-адренорецепторы, что приводит к увеличению ОПСС, сужению почечных сосу-

дов, уменьшению фракции выброса у больных с хронической недостаточностью кровообращения. У людей с нормальной сократимостью миокарда повышаются систолическое и диастолическое АД, сократимость миокарда, сердечный и ударный выброс крови. Распределение доз условно и зависит от чувствительности рецепторов, но при этом ступенчатость влияния допамина на различные рецепторные зоны сохраняется.

22.4. Средства, восстанавливающие объем циркулирующей плазмы крови

См. гл. 44 «Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства».

22.5. Растительные общетонизирующие средства

К растительным общетонизирующим средствам относятся препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи и пр.

Общетонизирующим действием на ЦНС обладает ряд средств преимущественно растительного происхождения. Кроме того, что они оказывают неспецифическое общетонизирующее действие на ЦНС, эти лекарственные средства улучшают эндокринную регуляцию и обменные процессы, а также повышают адаптацию организма к неблагоприятным факторам.

Комплексы биологически активных веществ левзеи, китайского лимонника, заманихи, аралии обладают общетонизирующим действием. Препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой и других растений сочетают общетонизирующий эффект с адаптационными свойствами.

Механизм общетонизирующего и адаптогенного действия пока остается неясным. Предполагается, что в реализации адаптогенного действия играет роль усиление адаптивного синтеза РНК и белков, активности ферментов энергетического обмена и процессов регенерации.

В спектр действия общетонизирующих средств входит, прежде всего, общетонизирующий эффект, который развивается постепенно и выражается в повышении тонуса и активности жизнедеятельности организма. В основе общетонизирующего действия лежит активация метаболизма, эндокринной и вегетативной регуляции. Общетонизирующее действие сопровождается усилением аппетита, повышением тонуса полых органов, секреции желез ЖКТ. Помимо этих эффектов отмечается восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение АД и работы сердца. Помимо общетонизирующего эффекта для препаратов этой группы характерен неярко выраженный психостимулирующий эффект. Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и психической), уменьшении признаков астении и утомления. Этот эффект не сопровождается признаками возбуждения, в том числе эйфории. Следует отметить, что проявление и общетонизирующего, и психостимулирующего эффектов находится в диапазоне физиологической нормы.

ГЛАВА 23

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мозговое кровообращение — кровообращение в системе сосудов головного и спинного мозга.

В норме постоянство мозгового кровотока обеспечивается ауторегуляцией. Это механизм регулирования кровотока, который основан на изменении просвета сосуда в зависимости от различных метаболических нарушений и гемодинамических сдвигов. Так, при снижении АД церебральные сосуды расширяются, а при повышении — компенсаторно сужаются. При ишемии головного мозга (нарушении снабжения кислородом клеток мозга) происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения.

Выделяют несколько типов нарушений мозгового кровообращения: острые нарушения, хронические нарушения, ангиодистонические пароксизмы.

Острые нарушения мозгового кровообращения могут возникать в результате спазма, образования сгустка крови в просвете сосудов (тромбоза) или эмболии сосудов мозга (ишемический инсульт), например на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Состояние вследствие кровоизлияния в мозг при разрыве сосуда называется геморрагическим инсультом, причиной его может быть артериальная гипертензия, разрыв аневризмы и др. Некроз ткани мозга развивается при продолжительной и выраженной ишемии.

Хронические нарушения мозгового кровообращения обычно наблюдаются у пожилых людей и развиваются в течение продолжительного промежутка времени. При этом наблюдаются постепенное расстройство памяти, нарушения интеллекта, другие изменения в психической сфере, двигательные нарушения.

К ангиодистоническим пароксизмам относятся: мигрень, обмороки, преходящая мозговая ишемия с очаговой симптоматикой.

Действие лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, направлено на расширение сосудов головного мозга для увеличения мозгового кровотока, улучшение реологических свойств крови, нормализацию метаболических процессов, уменьшение гипоксии нервных тканей, защиту головного мозга (церебропротекцию).

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга

— Средства растительного происхождения, расширяющие сосуды головного мозга, усиливающие кровоток, улучшающие снабжение мозга кислородом
— Спазмолитики миотропного действия
— α-Адреноблокаторы
— Ноотропные средства
— Лекарственные препараты никотиновой кислоты
— ЛС разных групп

23.1. Блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга

К данной группе препаратов относятся циннаризин (Циназин, Стугерон), нимодипин (Нимотоп).

Нимодипин и циннаризин блокируют поступление ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов мозга, что приводит к снижению тонуса сосудов.

Нимодипин — блокатор кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина, преимущественно расширяет артериолы мозга и увеличивает мозговой кровоток без значительного снижения системного АД. Может предотвращать или устранять спазм сосудов мозга.

Нимодипин применяют для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения (после перенесенной острой ишемии мозга, при хронической ишемии мозга). Нимодипин — единственный препарат этой группы, который может использоваться для уменьшения неврологических нарушений после перенесенного субарахноидального кровоизлияния. Препарат назначают внутрь натощак (быстро и полностью всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–1 ч), а при острой ишемии мозга в/в капельно. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты нимодипина — артериальная гипотензия (при внутривенном введении), рефлекторная тахикардия. Реже отмечаются чувство жара и гиперемия лица, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности трансаминаз печени и снижение функции почек. Препарат практически не влияет на сократимость миокарда. Препарат не рекомендуется сочетать с другими блокаторами медленных кальциевых каналов, с внутривенным введением β-адреноблокаторов, так как возможно значительное понижение АД. Препарат имеет ограничения к применению при следующих патологиях: артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, нарушениях функций печени.

Циннаризин — блокатор кальциевых каналов L-типа, имеющий тропность к сосудам головного мозга, снижает реакцию гладкомышечных клеток сосудов на эндогенные сосудосуживающие вещества (катехоламины,

брадикинин, ангиотензин, вазопрессин и др.), умеренно расширяет периферические сосуды. Реологические эффекты циннаризина заключаются в повышении способности эритроцитов к деформации и снижении повышенной вязкости крови. Это приводит к улучшению микроциркуляции в ишемизированных участках мозга.

Циннаризин применяется при атеросклерозе сосудов мозга, остаточных явлениях после инсульта и черепно-мозговых травм, для профилактики и лечения нарушений периферического кровообращения (болезнь Рейно, облитерирующий атеросклероз). Помимо влияния на мозговой кровоток, циннаризин проявляет умеренную антигистаминную активность. Препарат уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, вследствие чего его применяют для профилактики морской и воздушной болезни (болезни движения), назначают по 25 мг за 30 мин до предстоящей поездки, при необходимости повторно через 6 ч.

Побочные эффекты могут проявиться сухостью во рту, сонливостью, диспептическими явлениями. При длительном применении рекомендуется проведение контрольного обследования функции печени, почек, картины периферической крови. Ограничением к применению циннаризина являются: беременность, болезнь Паркинсона. В связи с возможной сонливостью в начале лечения следует с осторожностью применять во время работы лицам, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

23.2. Средства растительного происхождения, расширяющие сосуды головного мозга, усиливающие кровоток, улучшающие снабжение мозга кислородом

К ним относят производное алкалоидов барвинка — винпоцетин (Кавинтон).

Винпоцетин (Кавинтон) — полусинтетическое производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинке (*Vinca minor L.* и *Vinca erecta L.*) (рис. 23.1), расширяет преимущественно сосуды мозга.

Рис. 23.1. Барвинок малый (*Vinca minor L.*)

В связи с ингибированием фосфодиэстеразы происходит накопление в гладкомышечных клетках цАМФ, что, в свою очередь, вызывает снижение содержания кальция в цитоплазме. В результате данного процесса проявляется миотропное спазмолитическое действие препарата на гладкомышечные клетки и наблюдается расслабление миофибрилл. Винпоцетин усиливает кровоснабжение ишемизированных участков мозга и не вызывает феномена «обкрадывания» — перераспределения кровотока в пользу смежного, обычно более сохранного сосудистого бассейна. Винпоцетин улучшает мозговую микроциркуляцию вследствие расширения сосудов мозга и за счет повышения способности эритроцитов к деформации, что приводит к снижению повышенной вязкости крови. Винпоцетин повышает устойчивость мозга к гипоксии, повышает утилизацию кислорода, усиливает поглощение и обмен глюкозы. Препарат показан при хронической недостаточности мозгового кровообращения, состояниях после инсульта, при неврологических и психических нарушениях у больных с цереброваскулярной недостаточностью, при сосудистых заболеваниях глаз и снижении остроты слуха сосудистого или токсического генеза. Назначают внутрь в течение длительного времени. При необходимости вводят в/в капельно. Время достижения максимальной концентрации в крови составляет 1 ч, период полувыведения — 5 ч.

Побочные эффекты проявляются тошнотой и сухостью во рту, головокружением, сонливостью. При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, экстрасистолия, замедление внутрижелудочковой проводимости. На фоне терапии гепарином повышается риск геморрагических осложнений. Препарат усиливает действие гипотензивных средств. В растворе содержится сорбит, поэтому при парентеральном введении необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Гинкго Билоба — биологическая активная добавка к пище. Экстракт Гинкго Билоба содержит более 40 ингредиентов, основными из которых являются флавоноидные гликозиды (24%) и терпеновые соединения (6%), обеспечивающие широкий спектр фармакологической активности. Препарат препятствует спазму артерий, уменьшает проницаемость капилляров, нормализуя их тонус, вызывает отчетливое увеличение как мозгового, так и периферического кровообращения в артериальном, капиллярном и венозном русле. Показаниями к применению препарата являются: нарушение мозгового и периферического кровообращения, снижение интеллектуальных способностей, расстройства памяти и внимания.

23.3. Спазмолитики миотропного действия

Пентоксифиллин (Пентилин, Трентал, Агапурин) улучшает периферическое и центральное кровоснабжение, улучшает реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и вязкость крови (см. гл. 25 «Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции»). Препарат блокирует аденозиновые рецепторы и, являясь ингибитором фосфодиэстеразы, повышает содержание цАМФ в гладкомышечных клетках

сосудов, с чем связывают его умеренное сосудорасширяющее действие. Препарат повышает эластичность оболочки эритроцитов, снижает вязкость крови, улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям.

При внутривенном введении пентоксифиллин дополнительно приводит к усилению коллатерального кровообращения с увеличением объема протекающей через единицу сечения сосудов крови и к возрастанию содержания АТФ в клетках головного мозга.

Пентоксифиллин показан при ишемических формах нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения. Препарат принимают внутрь после еды 3 раза в день. Пролонгированные формы назначают 2 раза в сутки. Таблетки покрыты оболочкой, растворимой в кишечнике, их проглатывают целиком, запивая небольшим количеством воды. При необходимости препарат вводят в/в капельно.

Побочные эффекты проявляются тошнотой, рвотой, чувством жара и гиперемией кожи лица и верхней части грудной клетки, кровотечениями из сосудов кожи и слизистых оболочек, аллергическими реакциями, при внутривенном введении — снижением АД.

Передозировка пентоксифиллина вызывает снижение АД, повышение температуры тела, потерю сознания, судороги, желудочно-кишечные кровотечения. Лечение передозировки: промывание желудка, прием активированного угля, поддержание дыхания и АД.

23.4. α-Адреноблокаторы

Ницерголин (Сермион) — синтетическое производное алкалоидов спорыньи с присоединенным бромзамещенным остатком никотиновой кислоты (см. п. 9.2 «Средства, блокирующие адренергические синапсы»). Сосудорасширяющий эффект препарата связан с α-адреноблокирующим и прямым миотропным действием. Расширяет артериолы головного мозга и периферические сосуды. Улучшает мозговой, легочный, почечный кровоток и кровоснабжение конечностей.

Применяется при нарушениях мозгового кровообращения на фоне атеросклероза и тромбоэмболии, при расстройствах периферического кровообращения и др. Вводят внутрь и парентерально. При приеме внутрь в терапевтических дозах не влияет на АД, после внутривенного введения возможен гипотензивный эффект. Препарат усиливает эффекты гипотензивных средств, анксиолитиков, нейролептиков. Из побочных эффектов также возможны головокружение, зуд, диспепсические расстройства.

23.5. Ноотропные средства

Ноотропы обладают нейропротекторным действием, повышают резистентность мозга к воздействию повреждающих факторов. Используются для улучшения мозгового метаболизма (*пирацетам*, *пикамилон*, *мексидол* и др.); см. также гл. 15 «Психотропные средства».

23.6. Лекарственные препараты никотиновой кислоты

Ксантинола никотинат расширяет периферические сосуды, улучшает периферическое, мозговое кровообращение и микроциркуляцию в сосудах сетчатки глаза. Механизм действия и основные фармакологические эффекты связаны с блокадой аденозиновых рецепторов и фосфодиэстеразы, со способностью увеличивать цАМФ в клетке и стимулировать синтез НАД и НАДФ. Препарат подавляет агрегацию тромбоцитов и снижает вязкость крови, активирует фибринолиз. Применяют при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, болезни Рейно, плохо заживающих трофических язвах конечностей, атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени. При использовании ксантинола никотината, особенно при приеме натощак и парентеральном введении, возможны ощущение жара, покраснение кожи верхней части тела, общая слабость, головокружение. Препарат усиливает эффекты гипотензивных препаратов. Основными противопоказаниями к приему препарата являются: тяжелая сердечная недостаточность, острое кровотечение, острый инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

23.7. Лекарственные средства разных групп

Инстенон — комбинированное ЛС, оказывающее разнообразное действие на ЦНС и сердце. В состав препарата входят следующие активные компоненты: этамиван, гексобендин, этофиллин. Они действуют совместно, одномоментно и однонаправленно на различные звенья патогенеза ишемического и гипоксического поражения нервной системы, нормализуют функциональное состояние нейронных комплексов коры и подкорково-стволовых структур. Применяют внутрь и парентерально при заболеваниях головного мозга сосудистого характера; постинсультных состояниях; головокружениях, вызванных функциональными расстройствами головного мозга. Во время лечения рекомендуется избегать употребления больших количеств кофе и чая. Кофе может ослабить эффект препарата. При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, гиперемия лица.

Церебролизин (Церебролизат) — водный раствор гидролизата головного мозга свиньи. Содержит в своем составе низкомолекулярные пептиды и аминокислоты. Оказывает нейропротекторное, ноотропное действие. Нейропротекторное действие направлено на предотвращение образования свободных радикалов, повышение выживаемости нейронов в условиях гипоксии и ишемии. Метаболическая функция церебролизина направлена на повышение эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшение внутриклеточного синтеза белка в развивающемся и стареющем головном мозге. Применяют препарат при ишемическом инсульте, энцефалопатиях различного генеза, деменциях, легких формах умственной отсталости у детей. Противопоказан при беременности, тяжелых нарушениях функции почек.

Эмоксипин — синтетический антиоксидантный препарат, структурный аналог витамина B_6. Он эффективно ингибирует свободнорадикальное окисление, активно реагирует с перекисными радикалами пептидов, стабилизирует мембранные структуры, подавляет агрегацию тромбоцитов, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивая их содержание. Обладает антигипоксическим, антиагрегантным, антиоксидантным, ангиопротекторным действием. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, глаукоме, тромбозах вен. Нежелательные эффекты проявляются в возникновении сонливости, аллергических реакциях.

Витамин B_6 (пиридоксин), *кислота глутаминовая*, *Гинкго Билоба* (Танакан, Билобил) стимулируют обмен веществ в головном мозге, снижают его гипоксию, стимулируют снабжение мозга кислородом и глюкозой, улучшаю микроциркуляцию и реологические свойства крови.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МИГРЕНИ

Мигрень — наследственно обусловленное заболевание, встречающееся у 5% мужчин и 15% женщин. Заболевание проявляется периодическими приступами односторонней пульсирующей (стреляющей) головной боли (продолжительностью в среднем от 4 до 72 ч), при этом могут возникать тошнота, рвота, зрительные и слуховые нарушения и другие характерные симптомы. Приступы могут повторяться в течение многих лет с периодичностью 1–4 раза в месяц. Приступы усиливаются при физическом и эмоциональном напряжении, нарушении питания (употреблении алкоголя (красного вина), шоколада, сыра, цитрусовых), нарушении сна, вдыхании табачного дыма. Заболевание связывают с нарушением регуляции тонуса сосудов мозга, природа заболевания остается невыясненной. Получены данные о роли серотонинергической системы в патогенезе мигрени.

Для устранения слабой и умеренной боли при приступах мигрени применяют неопиоидные анальгетики (ацетаминофен), а также ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен и некоторые другие НПВС. Из веществ, влияющих на мозговое кровообращение, для купирования острых приступов мигрени используют суматриптан и алкалоиды спорыньи (эрготамина тартрат).

Эрготамина тартрат — природный алкалоид спорыньи, оказывает вазоконстрикторное действие за счет действия на 5-HT_1-рецепторы. Это средство вводят подкожно или внутримышечно, в случае необходимости повторяют через 30–60 мин. Для устранения рвоты, возникающей при мигрени, назначают противорвотные средства (метоклорпрамид).

Суматриптан (Имигран) — синтетическое производное триптамина, селективный агонист центральных серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов, локализованных преимущественно в сосудах головного мозга; со стимуляцией этих рецепторов связывают вазоконстрикторное действие препарата в отношении сосудов мозга. Суматриптан уменьшает чрезмерную пульсацию мозговых сосудов и связанную с этим головную боль. Кроме того,

стимулируя пресинаптические серотониновые рецепторы, суматриптан уменьшает высвобождение вещества Р, с чем также может быть связано уменьшение болевых ощущений. Используется для купирования приступов мигрени, в особенности у больных, не реагирующих на ненаркотические анальгетики. Препарат вводят внутрь, подкожно и интраназально. Биодоступность при введении внутрь составляет 14% , эффект развивается через 30 мин, при подкожном введении — через 10 мин, продолжительность действия около 12 ч. Метаболизируется преимущественно моноаминооксидазой. Суматриптан может вызвать спазм коронарных сосудов, в связи с чем его не рекомендуется назначать при ишемической болезни сердца. Из других побочных эффектов отмечаются тошнота, рвота, нарушение вкуса, головокружение, утомляемость. Противопоказан при заболеваниях печени, беременности и лактации, в детском (до 18 лет) и пожилом (старше 65 лет) возрасте.

Для лечения мигрени используют также другие агонисты 5-HT_{1D}-рецепторов, такие как: *золмитриптан* (Зомиг), *элетриптан* (Релпакс), *фроватриптан* (Фровамигран). Препараты различаются периодом полувыведения и метаболизмом.

Для профилактики приступов мигрени у пациентов с частыми головными болями применяют антагонисты β-адренорецепторов (пропранолол или атенолол). При непереносимости антагонистов β-адренорецепторов назначают блокаторы кальциевых каналов (верапамил или нифедипин). Прием седативных валерианосодержащих препаратов поможет снять эмоциональное напряжение.

Лечение мигрени включает не только медикаментозную терапию, но и изменение образа жизни (нормализация сна, питания, физических и эмоциональных нагрузок).

ГЛАВА 24

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ УРОВЕНЬ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Гиполипидемические средства — это лекарственные средства, снижающие повышенный уровень атерогенных липопротеинов (ЛП) в плазме крови.

Антиатеросклеротические средства применяются при атеросклерозе с целью увеличения регрессии атеросклеротических бляшек и предупреждения дальнейшего прогрессирования атеросклеротического процесса. Они принадлежат к различным фармакологическим группам (эндотелиотропные средства; антиоксиданты и антигипоксанты; синтетические аналоги простациклина; антиагреганты и др.) (табл. 24.4).

По определению Комитета экспертов ВОЗ, *атеросклероз* — это вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеинов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) сосудистой стенки. При атеросклерозе поражаются сосуды эластического и мышечно-эластического типа (аорта, сосуды головного мозга, коронарные сосуды сердца; реже сосуды нижних конечностей).

В экспериментальных работах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова (1912 г.) впервые было показано участие холестерина в развитии атеросклероза. В настоящее время отмечена прямая зависимость между выраженностью дислипидемии — повышением уровня общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови — и смертностью от сердечно-сосудистой патологии.

В патогенезе атеросклероза предполагается участие многих факторов, но наибольшее значение имеет нарушение липидного состава плазмы крови, а также участие макрофагов, которые рассматриваются как «режиссеры судьбы» атеросклеротической бляшки.

По мнению ряда авторов, в патогенезе атеросклероза видную роль играют окислительно модифицированные ЛПНП, которые поглощаются макрофагами, что приводит к образованию пенистых клеток — макрофагов с накоплением в них эфиров холестерина, придающих их протоплазме вид пены. Подобные клетки могут образовываться из гладкомышечных клеток, измененных под действием тромбоцитарного фактора роста, которые, распадаясь в бляшке, накапливают свободный холестерин. Чем больше бляшка инфильтрирована макрофагами, тем легче она повреждается и распадается. При этом увеличивается тромбообразование за счет повышения адгезии моноцитов, макрофагов, пенистых клеток и миграции гладкомышечных клеток. Макрофаги способны вызывать окислительную модификацию ЛПНП за счет генерирования активных форм кислорода, что приводит к резкому повышению атерогенности ЛПНП.

Атерогенные ЛП крови, богатые холестерином, содержат в качестве главного белка аполипопротеин В (Апо В-100), который транспортирует ХС в стенку артерий.

Развитию атеросклероза будут способствовать наличие дислипопротеинемии атерогенного характера и повышенная проницаемость эндотелия артериальной стенки для Апо В-100, содержащегося в атерогенных ЛП.

Атерогенными ЛП являются ЛПНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеин α — ЛП (α), который содержит в себе все компоненты ЛПНП и молекулу специфического гликопротеина Апо А (табл. 24.1).

Антиатерогенными фракциями ЛП являются хиломикроны (ХМ) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). ХМ — крупные частицы с наи-

Таблица 24.1

Основные липопротеины плазмы крови

Липопротеины	Липидный состав	Аполипопротеины	Роль липопротеинов в организме
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	Холестерин 15% триглицериды 10% фосфолипиды 10%	Апо В-100 Апо Е Апо С	Обладают атерогенной активностью, способствуя развитию атеросклероза
Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)	Холестерин 25% триглицериды 20% фосфолипиды 35%	Апо В-100 Апо Е	Нестойкие липопротеины, обладающие атерогенной активностью
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	Холестерин 60–70% триглицериды 5% фосфолипиды 25%	Апо А Апо В-100	Ведущая роль в развитии атеросклероза, являются основными переносчиками холестерина из плазмы крови к периферическим тканям
Липопротеин α (ЛП (α))	Холестерин 60%	Апо А Апо В	Фактор риска развития коронарной болезни сердца, особенно велик для лиц с нормальным уровнем липидов в крови
Хиломикроны (ХМ)	Холестерин 5% триглицериды 90% фосфолипиды 4%	Апо А Апо В-48 Апо С Апо Е	Взаимодействуют с липопротеинлипазой эндотелия сосудов и под ее влиянием распадаются на триглицериды хиломикронов, высвобождая жирные кислоты и глицерин. Часть хиломикронов, содержащая холестерин, связывается с печеночными ЛП-рецепторами и катаболизируется в печени
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	Холестерин 20–30% триглицериды 5% фосфолипиды 25%	Апо А Апо А1, меньше Апо С и Апо Е	Осуществляют обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень, где холестерин катаболизируется

меньшей плотностью, образуются в клетках эпителия тонкого кишечника и содержат пищевые триглицериды (ТГ) и ХС. Поступая в системный кровоток, ХМ затем достигают периферического системного кровообращения, где взаимодействуют с липопротеинлипазой эндотелия сосудов, и под ее влиянием ТГ хиломикронов распадаются, высвобождая жирные кислоты и глицерин. Оставшиеся ХМ, содержащие ХС, связываются с печеночными ЛП-рецепторами и затем катаболизируются в печени (рис. 24.1).

Самыми мелкими частицами из всех ЛП являются ЛПВП, которые содержат 20–30% ХС. ЛПВП образуются в печени и в кишечнике и играют важную роль в обратном транспорте ХС из периферических тканей в печень, где и происходит катаболизм ХС.

ЛПВП также защищают ЛПНП от перекисного окисления, то есть угнетают захват ЛПНП макрофагами, что тормозит атерогенез. ЛПОНП

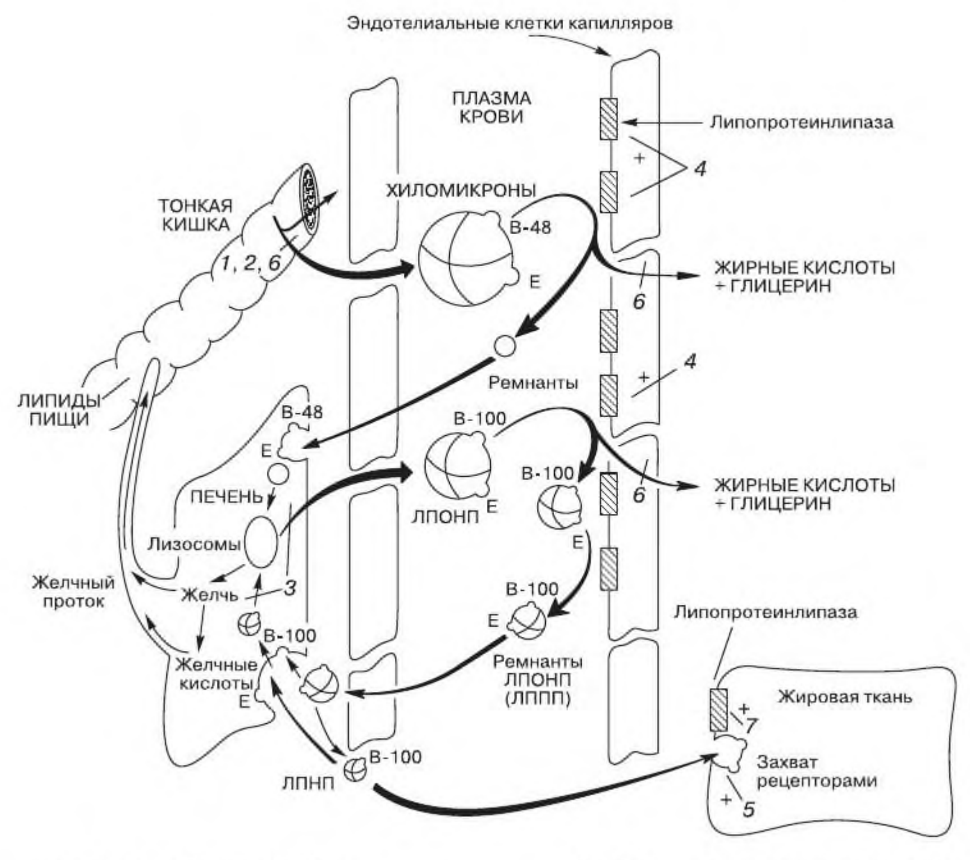


Рис. 24.1. Обмен липидов и точки приложения действия антигиперлипидемических средств: *B-48*, *B-100* — изоформы аполипопротеина B

образуются в печени, содержат 10–15% общего ХС сыворотки и обогащены ТГ.

Под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудистой стенки часть ТГ ЛПОНП гидролизуется, и они превращаются в ЛППП с содержанием в них ТГ 40% и ХС 30%. ЛППП подвергаются липолизу и быстро превращаются в ЛПНП. ЛПНП содержат 60–70% общего ХС крови и являются основными переносчиками ХС из плазмы крови к периферическим тканям. Выводятся ЛПНП из плазмы крови благодаря взаимодействию с ЛП-рецепторами печени.

Клиренс и метаболизм ЛПНП происходит в первую очередь в печени, но частично также в периферических тканях. По размеру частиц ЛПОНП и ЛПНП располагаются между ХМ и ЛПВП.

Таким образом, регуляция содержания плазменных ЛП осуществляется с помощью ЛП-рецепторов печени и других тканей (для удаления ЛП из крови и последующего катаболизма); липопротеинлипазы сосудистой стенки и внутриклеточной липазы жировой ткани; специальных рецепторов — скавенджер-рецепторов макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, которые связывают только модифицированные ЛПНП, что дает возможность противодействовать развитию атеросклеротического процесса.

С практической точки зрения для снижения риска прогрессирования атеросклероза необходимо использовать лекарственные средства, снижающие в плазме крови уровень атерогенных ЛП и повышающие уровень антиатерогенных фракций ЛП. Ниже приведена классификация гиполипидемических средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, препятствующие всасыванию холестерина (секвестранты желчных кислот)

— Анионообменные смолы: холестирамин (квестран), колестипол

— Соединения растительного происхождения: β-ситостерин, гуарем

Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени

— Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), понижающие преимущественно содержание ХС (ЛПНП) в крови: симвастатин (Зокор), аторвастатин (Липримар), розувастатин (Крестор), правастатин (Липостат), флувастатин (Лескол), ловастатин (Мевакор)

— Производные фиброевой кислоты (фибраты), понижающие ТГ (ЛПОНП) в крови: гемфиброзил (Гевилон), безафибрат (Безалип), фенофибрат (Трайкор), ципрофибрат (Липанор)

— Препараты кислоты никотиновой, понижающие содержание ХС (ЛПНП) и ТГ (ЛПОНП) в крови: кислота никотиновая (Ниацин, Ниакор) и ее пролонгированные формы (Эндурацин, Никобид темпулес, Слоуниацин)

Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липопротеинов и липидов: аципимокс (Ольбетам)

Другие гиполипидемические средства: омега-3 ПНЖК (Омакор), амарантовое масло, оливковое масло, эзетимиб (Эзетрол), алирокумаб (Пралуент), антиоксиданты (пробукол), биологически активные добавки к пище, содержащие подорожник, овсяные отруби, пектин, пищевые волокна, хитозан и пр.

Контроль эффективности назначения гиполипидемических препаратов. Рекомендованы следующие целевые значения концентрации липидов, которых следует достигать при проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза: при первичной профилактике целевая концентрация ХС составляет < 5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 3 ммоль/л, при вторичной профилактике целевая концентрация ХС составляет < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л.

24.1. Препараты, препятствующие всасыванию холестерина (секвестранты желчных кислот)

24.1.1. Анионообменные смолы

К этой группе относятся холестирамин (Квестран), колестипол.

$$\left[\begin{array}{l}\cdots-CH-CH_2-CH-CH_2-\cdots \\ \cdots-CH_2-CH \quad CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3\cdot Cl^-\end{array}\right]_n$$

Холестирамин

Холестирамин и *колестипол* представляют собой анионообменные смолы примерно одинаковой эффективности. Они образуют с желчными кислотами не всасывающиеся в ЖКТ комплексы, что приводит к усилению выведения желчных кислот из организма и тормозит всасывание ХС (желчные кислоты необходимы для всасывания пищевого ХС).

Таким образом эти препараты нарушают энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. В результате повышения выведения желчных кислот из организма усиливается их синтез из эндогенного ХС, что истощает запасы его в печени.

Следствием этого является запуск компенсаторных механизмов, которые обеспечивают увеличение содержания ХС в гепатоцитах, синтеза ХС в печени, количества ЛП-рецепторов на мембранах гепатоцитов и понижение концентрации ЛПНП в крови.

Секвестранты желчных кислот оказывают только гипохолестеринемический эффект. Холестирамин и колестипол не всасываются из кишечника

и действуют местно. Применяются при различных формах гиперхолестеринемии внутрь, начиная с 8 г в день (в 2–3 приема), в течение 14 дней, при необходимости доза может быть увеличена до 16–24 г в день. При приеме внутрь действие препаратов начинается через 24–48 ч, продолжительность действия 12–24 ч. Пик действия достигается в течение месяца. Эффект сохраняется в течение 2–4 недель после отмены препарата.

При приеме препаратов могут возникать побочные эффекты: запоры, тошнота, изжога, метеоризм, холелитиаз, холецистит; головная боль, беспокойство.

24.1.2. Соединения растительного происхождения

β-*Ситостерин* препятствует всасыванию ХС в кишечнике, так как он связывается с желчными кислотами, которые необходимы для всасывания ХС, а также образует комплексы с ХС. Увеличивается выведение ХС из организма, содержание ХС и ТГ в плазме снижается; уменьшается содержание плазменных ЛПНП.

Препарат применяется при гиперхолестеринемии, переносится хорошо, но возможны побочные эффекты: понос и тошнота.

Гуарем содержит гуаровую кислоту в форме гелеобразующих волокон; уменьшает всасывание ХС в ЖКТ и одновременно повышает выведение жирных кислот. Начинают прием препарата с 2,5 г 2–3 раза в день во время еды с постепенным увеличением дозы до получения желаемого эффекта.

Имеются данные об уменьшении всасывания ХС и торможении его захвата в кишечнике путем блокады фермента ацил-коэнзим А-трансферазы, который осуществляет этерификацию ХС в энтероцитах кишечника, способствуя его всасыванию.

Ингибирование ацил-коэнзим А-трансферазы считается одним из перспективных направлений в антигиперлипидемической терапии. Потенциальным источником получения препаратов нового типа действия являются оксисульфонилкарбаматы.

24.2. Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени

24.2.1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины)

Преимущественно понижают содержание ХС (ЛПНП) в крови. В группу входят ловастатин (Мевакор), симвастатин (Зокор), правастатин (Липостат), флувастатин (Лескол), аторвастатин (Липримар).

Наиболее высокой гипохолестеринемической активностью обладают статины, которые являются одной из наиболее перспективных групп лекарственных средств в профилактике и лечении атеросклероза. Препараты обратимо ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу

(ГМГ-КоА-редуктазу) — ключевой фермент синтеза ХС на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате угнетения этого звена биосинтеза ХС в печени и кишечнике статины уменьшают внутриклеточные запасы ХС.

Количество ЛП-рецепторов в печени компенсаторно увеличивается, что приводит к снижению содержания плазменных ЛПНП и ЛППП, так как увеличивается их эндоцитоз и катаболизм.

Общая структура статинов

Кроме этого, статины способны уменьшать всасывание пищевого ХС, угнетать синтез ЛПОНП в печени и несколько повышать уровень плазменных ЛПВП.

Ловастатин и *симвастатин* — пролекарства; в печени из них образуются активные метаболиты — соответствующие β-гидроксикислоты. Ловастатин получают из гриба *Aspergillus terreus*, а симвастатин и *правастатин* являются химическими производными ловастатина.

Ловастатин *Симвастатин*

Эти статины в своей химической структуре имеют гидронафталеновое кольцо, которое вступает во взаимодействие с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой, а также они имеют в боковой цепи оксикислоту, которая придает им сходство с мевалонатом.

Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, поскольку представляют собой неактивные лактоны, которые предварительно должны гидролизоваться в β-оксикислоты, чтобы стать фармакологически активными соединениями.

Флувастатин является синтезированным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и по химической структуре отличается от первых трех, так как является производным мевалонолактона, имеет в своей структуре флуо-

рофенилиндольную часть, что делает его похожим на коэнзим А, а также имеет боковую цепь, схожую с мевалонатом.

Флувастатин

Правастатин и флувастатин содержат в своей химической структуре оксикислоты, и поэтому они фармакологически активны в исходном состоянии.

Основным показанием для назначения статинов является гиперхолестеринемия. Гиполипидемическое действие значительно выражено при однократном приеме препаратов вечером.

После приема внутрь степень всасывания ловастатина и правастатина составляет 33%, симвастатина — 85%, флувастатина и аторвастатина — более 98%. Препараты метаболизируются в печени при первом прохождении.

Взаимодействие статинов с пищей происходит по-разному: биодоступность ловастатина возрастает на 50%, если препарат принимается после еды; биодоступность симвастатина и аторвастатина не изменяется от приема пищи; а биодоступность правастатина и флувастатина уменьшается на 32 и 22% соответственно, если препараты приняты после еды. Для всех препаратов процент связывания с белками плазмы высокий — более 95%, кроме правастатина — 48%.

Максимальная концентрация в крови ловастатина и симвастатина достигается через 2–4 ч, а флувастатина, правастатина и аторвастатина — через 0,7–1,5 ч. Через ГЭБ и плаценту хорошо проникают липофильные соединения, такие как ловастатин и симвастатин, а аторвастатин, флувастатин и правастатин практически не проходят через эти барьеры.

Препараты экскретируются в основном с желчью через ЖКТ, но с мочой выделяется больше всего правастатин — 60%, затем ловастатин — 30%, симвастатин — 13%, флувастатин — 6%. При почечной недостаточности выраженное нарастание концентрации в крови будет только у правастатина.

Для оригинальных статинов описаны антиатерогенные плейотропные эффекты (не связанные с основным) (табл. 24.2).

Препараты обычно применяются длительно (в течение нескольких месяцев), переносятся относительно хорошо, побочные эффекты: диспепсические расстройства, бессонница, головная боль, эритема, сыпь.

Зависимый от дозы побочный эффект — гепатотоксичность (с повышением уровня трансаминаз или без него) могут вызывать все препараты группы статинов. Крайне редкий, но наиболее тяжелый побочный эффект для всех препаратов — миопатия.

Таблица 24.2

Плейотропные эффекты статинов

Острые	Ранние	Длительные	Другие влияния
↓ тканевого фактора коагуляции	↑ эндотелиальной NO-синтазы и NO	Противовоспалительный	Транскрипция морфогенного белка кости
		Стабилизация бляшки	
↓ агрегации тромбоцитов	↓ вязкости крови	Антиоксидантный эффект	Антиканцерогенный эффект
↓ отторжения трансплантата	↓ ригидности эритроцитов	↓ пенистых клеток	
		↓ АД	

24.2.2. Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Понижают уровень ТГ (ЛПОНП) в крови. К этой группе относятся гемфиброзил (Гевилон), безафибрат (Безалип), фенофибрат (Трайкор), ципрофибрат (Липанор).

Производные фиброевой кислоты (фибраты) различаются между собой по химическому строению, некоторым особенностям механизма действия и выраженности гиполипидемического эффекта.

Все они применяются при гиперлипопротеинемии разных типов с преобладанием гипертриглицеридемии. Фибраты увеличивают активность липопротеинлипазы сосудистой стенки, повышают катаболизм ТГ в ЛПОНП, ускоряют переход ХС из атерогенных ЛПОНП в антиатерогенные ЛПВП, что приводит к снижению продукции ЛПОНП. Фибраты способны увеличивать количество ЛП-рецепторов в печени и понижать содержание плазменных ЛПНП. Угнетают синтез ХС и ЛПОНП в печени, уменьшая поступление ЛПОНП в кровь. Фибраты повышают фибринолитическую активность крови.

Фенофибрат

Ципрофибрат

Гемфиброзил

Гемфиброзил при приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, его биодоступность составляет 97%, пик плазменной концентрации достигается через 1–2 ч, метаболизируется в печени с образованием четырех метаболитов. $T_{1/2}$ после приема однократной дозы составляет 1,5 ч. Выводится препарат из организма с мочой 70% (большая часть в неизмененном

виде) и 6% с калом. Гиполипидемический эффект гемфиброзила начинается через 2–5 дней, пик действия наступает через 4 недели, а продолжительность действия после отмены препарата составляет 6–8 недель.

Препарат обычно назначается в суточной дозе 1,2 г в два приема за 30–40 мин до приема пищи. Из побочных эффектов следует отметить диспепсические расстройства, холелитиаз; миалгию, миозит, головную боль, затуманенное зрение.

Фенофибрат является пролекарством, которое в тканях превращается в фенофиброевую кислоту. При длительном применении препарат значительно снижает уровень общего холестерина (на 16–35%) и ТГ (на 30–60%). Пролонгированная форма препарата содержит фенофибрат в микронизированной форме, имеет улучшенные фармакокинетические показатели, позволяющие назначать препарат один раз в сутки.

Ципрофибрат отличается от других фибратов большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$ составляет 48–120 ч), несколько лучше переносится, и назначают препарат один раз в сутки после еды вечером. В отношении побочных эффектов фенофибрат, безафибрат и ципрофибрат не отличаются от гемфиброзила.

24.2.3. Препараты кислоты никотиновой

Понижают содержание ХС (ЛПНП) и ТГ (ЛПОНП) в крови. Группа включает кислоту никотиновую (Ниацин, Ниакор) и ее пролонгированные формы (Эндурацин, Никобид темпулес, Слоу-ниацин).

Гиполипидемическое действие *кислоты никотиновой* реализуется путем снижения мобилизации свободных жирных кислот из жировых депо и поступления их в печень, что приводит к уменьшению биосинтеза ТГ и ЛПОНП и угнетению секреции печенью ЛПОНП и ЛПНП. Уровень плазменных ЛПОНП и ЛПНП снижается, а уровень антиатерогенных ЛПВП повышается. Снижение концентрации ТГ под действием кислоты никотиновой наступает быстрее, чем снижение ХС.

COOH

N

Никотиновая кислота

Пик гиполипидемического действия наступает через 2 месяца, и эффект сохраняется в течение 2–6 недель после отмены препарата. При приеме внутрь препарат быстро и хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. $T_{1/2}$ составляет 45 мин, с белками плазмы связывается менее 20%. В организме препарат подвергается метаболизму в незначительной степени и экскретируется через почки в основном в неизмененном виде.

Кислота никотиновая может применяться при гиперхолестеринемии с сопутствующей гипертриглицеридемией и гипертриглицеридемии в высоких дозах (в 2 раза выше, чем при назначении ее в качестве витамина), однако ее применение с 2013 г. не рекомендовано в связи с большим коли-

чеством побочных эффектов и отрицательным влиянием на прогноз. Особую осторожность следует соблюдать при сочетании никотиновой кислоты со статинами или фибратами. Противопоказанием к назначению никотиновой кислоты считают подагру. Назначение никотиновой кислоты также не рекомендуют больным сахарным диабетом и метаболическим синдромом из-за возможного развития гипергликемии или повышения толерантности к глюкозе. Из побочных эффектов следует отметить гиперчувствительность: покраснение лица, кожный зуд, ощущение жжения кожи, что часто служит причиной отмены препарата; расстройства со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

24.3. Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липопротеинов и липидов

Группа представлена аципимоксом (Ольбетамом).

Аципимокс оказывает антигиперлипидемическое действие за счет понижения концентрации ТГ и свободных жирных кислот в крови, угнетает липолиз, ускоряет катаболизм ЛПОНП, стимулирует липопротеинлипазу в жировой ткани. Хорошо переносится и практически не вызывает побочных эффектов.

Выраженного антигиперлипидемического действия можно достигнуть, комбинируя препараты с разным механизмом действия:

- статины + эзетимиб;
- статины + алирокумаб;
- секвестранты + статины;
- секвестранты + статины + кислота никотиновая.

Однако симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин в сочетании с фибратами, а также циклоспорином, эритромицином, иммунодепрессантами, никотиновой кислотой могут вызывать острый некроз скелетных мышц и острую почечную недостаточность.

24.4. Другие гиполипидемические средства

Включают омега-3 ПНЖК (Омакор; рыбий жир; амарантовое, льняное, оливковое масла); эзетимиб (Эзетрол); алирокумаб (Пралуент); антиоксиданты (пробукол); биологически активные добавки к пище, содержащие подорожник, овсяные отруби, пектин, пищевые волокна, хитозан и пр.

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических лекарственных средств, селективно ингибирующих абсорбцию ХС и некоторых растительных стеринов в кишечнике. Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению его поступления из кишечника в печень. За счет этого снижаются запасы ХС в печени и увеличивается выведение

холестерина из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот и не ингибирует синтез холестерина в печени. Снижая абсорбцию ХС в кишечнике, эзетимиб уменьшает поступление ХС в печень. Эзетимиб, назначаемый в комбинации со статинами, снижает уровень общего ХС, ХС ЛПНП, Апо В и ТГ и повышает уровень ХС ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или симвастатин, назначаемые раздельно. После перорального приема эзетимиб быстро всасывается. Одновременный прием пищи (как с высоким содержанием жира, так и нежирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при пероральном приеме препарата. Эзетимиб метаболизируется главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом с последующим выведением с желчью.

Алирокумаб — препарат моноклональных антител к PCSK9 (ферменту пропротеинконвертазе субтилизин/кексина типа 9). В исследованиях показано существенно большее снижение содержания холестерина ЛПНП у пациентов, которые получали алирокумаб, по сравнению с теми, кто получал эзетимиб. Алирокумаб снижает концентрацию холестерина у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией до значений, которые невозможно получить только назначением статинов. Алирокумаб предназначен для использования в дополнение к диете и максимально переносимой терапии статинами для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии или атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии у взрослых, которые нуждаются в дополнительном снижении показателей ЛПНП. Алирокумаб быстро снижает концентрацию ЛПНП в крови до беспрецедентных значений, а достигнутая концентрация сохраняется в течение длительного времени. Показаниями к применению лекарственного средства являются гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия.

По химической структуре *пробукол* относится к бисфенолам и напоминает токоферол. Механизм его действия не вполне ясен. Возможно, препарат тормозит раннюю стадию синтеза ХС и уменьшает всасывание ХС, поступающего с пищей; повышает экскрецию желчных кислот; увеличивает катаболизм ЛПНП, снижает уровень ХС ЛПНП, но одновременно также снижает ХС ЛПВП, что приводит к неблагоприятному соотношению ХС ЛПНП и ЛПВП.

Пробукол обладает антиоксидантным действием за счет связывания со свободными радикалами и образования их неактивных форм. Таким образом пробукол, защищая липопротеины от пероксидации, подавляет образование пенистых клеток во внутренней стенке сосудов. Всасывание пробукола из ЖКТ в кровь ограничено, биодоступность составляет 2–6%, прием пищи повышает биодоступность. $T_{1/2}$ составляет более 1 месяца. Поскольку препарат обладает высокой липофильностью, он сохраняется в жировой ткани до 6 месяцев. Выводится из организма в основном через ЖКТ с желчью и только 2% с мочой.

Препарат обычно хорошо переносится и применяется в основном как гипохолестеринемическое средство при неэффективности других препара-

тов с учетом соотношения ХС ЛПНП и ЛПВП. Гипохолестеринемическое действие пробукола начинает развиваться через 2–4 ч после приема, пик действия достигается через 3–6 недель, а после прекращения приема препарата его действие сохраняется в течение 20 дней. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, диарея, боли в животе, нарушение функционального состояния печени.

Побочные эффекты, возникающие при приеме антигиперлипопротеинемических средств с другими препаратами, приведены в табл. 24.3.

Таблица 24.3

Нежелательные реакции при одновременном приеме антигиперлипопротеинемических средств с другими лекарственными средствами

Антигиперлипопротеинемические лекарственные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Холестирамин	Дигоксин β-Адреноблокаторы Амиодарон Тетрациклины Диуретики Жирорастворимые витамины Фолиевая кислота НПВС Глюкокортикостероиды Метотрексат	Нарушение всасывания взаимодействующих препаратов за счет адсорбции их холестирамином
Ловастатин	Циклоспорины Эритромицин Гемфиброзил Иммунодепрессанты Кислота никотиновая	Повышение риска развития рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
	Пропранолол	Уменьшение биодоступности ловастатина на 20%
Гемфиброзил	Антикоагулянты непрямого действия	Увеличение антикоагулянтного эффекта
	Хенодиол Урсодиол	Уменьшение лечебного эффекта взаимодействующих препаратов, поскольку гемфиброзил увеличивает накопление холестерина в желчи
Пробукол	β-Адреноблокаторы Дигоксин	Повышение риска развития брадикардии

Таблица 24.4

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Холестирамин (*Cholestiraminum*)	Квестран	Порошок в полиэтиленовых пакетиках по 500 г	Принимают до еды или во время еды, растворяя в воде или соке. При появлении тягостных побочных эффектов, которые не устраняются при снижении дозы, препарат отменяют
Ловастатин (*Lovastatinum*)	Мевакор	Таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г	Принимают 1 раз в сутки после еды (предпочтительно после вечернего приема пищи), запивая достаточным количеством воды
Симвастатин (*Simvastatinum*)	Зокор	Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 и 0,04 г	Принимают 1 раз в сутки независимо от приема пищи
Правастатин (*Pravastatinum*)	Липостат	Таблетки по 0,01 и 0,02 г	Принимают 1 раз в сутки за 30–40 мин до приема пищи
Гемфиброзил (*Gemfibrosilum*)	Гевилон	Капсулы по 0,3 г Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,45 и 0,6 г	Принимают 2 раза в сутки за 30–40 мин до завтрака и ужина
Ципрофибрат (*Ciprofibratum*)	Липанор	Капсулы по 0,1 г	Принимают 1 раз в сутки после еды
Кислота никотиновая (*Acidum nicotinicum*)	Ниацин Ниакор	Порошок и таблетки по 0,05 г	Принимают 2–3 раза в сутки натощак, а при плохой переносимости — после еды

ГЛАВА 25

АНГИОПРОТЕКТОРЫ И КОРРЕКТОРЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Ангиопротекторы — лекарственные средства, уменьшающие проницаемость сосудов, нормализующие метаболические процессы в сосудистой стенке и улучшающие микроциркуляцию.

Эти лекарственные средства, как правило, обладают общей спазмолитической активностью, вызывают расширение сосудов, улучшают микроциркуляцию, нормализуют реологические свойства крови и проницаемость сосудов, уменьшают отечность тканей, усиливают лимфатический дренаж и активируют метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов.

Сосудистая стенка артерии, вены и капилляра состоит из трех слоев — внутреннего, среднего и наружного (рис. 25.1).

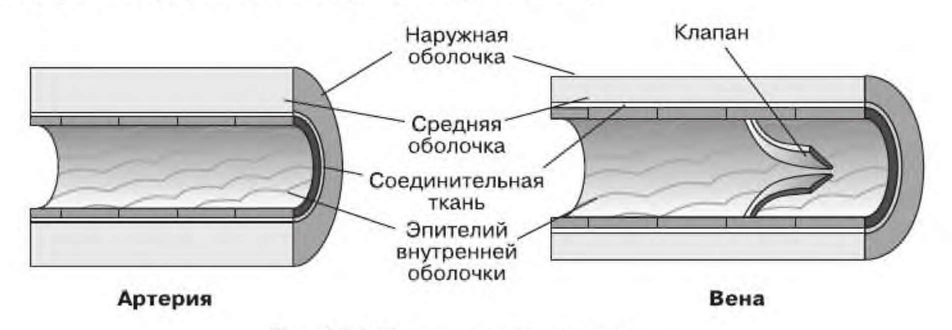


Рис. 25.1. Строение сосудистой стенки

Внутренняя оболочка (интима) состоит из эндотелиальных клеток, препятствующих контакту форменных элементов крови со средней оболочкой, который приводит к запуску свертывающей системы. Интима сосудов человека, в отличие от интимы сосудов других млекопитающих, не может получать питательные вещества непосредственно из крови, поэтому нуждается в контакте с базальной мембраной средней оболочки.

Средняя оболочка состоит из гладкомышечных клеток (особенно развитых в артериях), эластических и коллагеновых волокон. Мышцы регулируют просвет сосудов, а волокна обеспечивают прочность и эластичность сосудистой стенки.

Наружная оболочка содержит волокнистую соединительную ткань, выполняющую механическую защитную функцию. В крупных сосудах наружная оболочка содержит «сосуды сосудов», обеспечивающие доставку питательных веществ в стенку сосуда.

Ангиопротекторы применяются при различных патологических процессах (рис. 25.2), сопровождающихся поражением стенки артерий, вен

Рис. 25.2. Эндотелиальная дисфункция и воспаление

и капилляров на фоне атеросклероза, диабета, инфекционных, лучевых, системных и трофических заболеваний и интоксикаций.

Поражения сосудистой стенки артерий могут быть обусловлены атеросклерозом, воспалением, нарушением иннервации мышц, а также носить травматический или врожденный характер.

При *атеросклерозе* патологический процесс начинается с внутренней оболочки стенки артерий, через которую проникают атерогенные липиды, откладывающиеся в толще стенки сосуда в виде бляшек. Бляшки нарушают поступление питательных веществ в интиму, которая повреждается, образуя язвы, обнажающие среднюю стенку сосуда, что приводит к образованию тромбов. При неэффективной ангиопротекторной и гиполипидемической терапии рубцевание язв и отложение атерогенных липидов постепенно сужают просвет сосуда. При сужении просвета артерии более чем на 70% (окклюзия) возникает риск ишемии и некроза тканей, которые не получают достаточного количества крови (инфаркт миокарда, гангрена ноги), и больных оперируют, заменяя пораженные участки артерий на стенты (тефлоновые протезы сосуда).

Воспалительные заболевания стенки артерий могут носить аллергический характер и проявляться неспецифическим аортоартериитом — вторым по частоте после атеросклероза заболеванием стенки артерий. При инфекционном поражении интимы клапанов сердца развивается септический эндокардит.

При расстройствах иннервации мышечного слоя артерий конечностей развивается их стойкий спазм, приводящий к ишемическим болям и нек-

розу тканей. Особенно часто этим заболеванием страдают курильщики, поскольку никотин является стимулятором симпатических ганглиев, иннервирующих в том числе кровеносные сосуды.

Стенка вены может быть поражена либо воспалительным процессом с образованием тромбов (тромбофлебит), либо варикозным процессом.

Варикоз — часто встречающееся патологическое поражение вен с характерным увеличением диаметра просвета, истончением венозной стенки и образованием узлов. Варикозное расширение вен может возникнуть при тяжелой физической нагрузке, у лиц, проводящих много времени на ногах. Это состояние требует лечения, поскольку помимо косметических неудобств (прежде всего у женщин) сопровождается болями и прогрессирует, а варикозные расширения в области геморроидальных вен (геморрой) сопровождаются неприятными ощущениями и риском сильного кровотечения.

Принципами лечения варикозных поражений являются: улучшение венозного опорожнения (дренажные упражнения и венотонизирующие средства), уменьшение проницаемости венозной стенки.

Если заболевание прогрессирует, то поверхностные вены нижних конечностей удаляют хирургически, а геморроидальные узлы либо удаляют, либо подвергают склерозирующей терапии, что приводит к срастанию сосудистых стенок.

Стенка капилляров может повреждаться как острым инфекционным процессом, например при гриппе (типичном «капилляротоксикозе») или геморрагических лихорадках, так и различными хроническими заболеваниями, прежде всего при инсулинзависимом сахарном диабете у больных со значительными суточными колебаниями уровня сахара в крови (синдром Сомоджи).

Диабетические ангиопатии могут поражать как мелкие сосуды, особенно сетчатки глаз (ретинопатии) и почек (нефропатии), так и крупные магистральные сосуды, что может приводить к гангрене конечностей.

В комплексной терапии капилляротоксикозов могут применяться ангиопротекторы, эффект которых в значительной степени может быть усилен приемом водорастворимых витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и рутина (см. гл. 32 «Витамины»).

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Средства, повышающие тромборезистентность сосудистой стенки и улучшающие гемореологию

— Венотропные средства

25.1. Средства, повышающие тромборезистентность сосудистой стенки и улучшающие гемореологию

К этой группе относятся фолиевая кислота, витамины B_6, B_{12}, алпростадил (Вазапростан), пентоксифиллин (Трентал), сулодексид (Вессел Дуэ Ф).

Данная группа препаратов с различными механизмами действия препятствует метаболическим нарушениям, которые способствуют тромбированию сосудов (возникновению атеросклероза), улучшает циркуляцию крови (реологические свойства крови), способствует заживлению трофических язв.

Алпростадил является синтетическим аналогом естественного простагландина E_1. Препарат способствует снижению вязкости крови и плазмы, улучшает микроциркуляцию, оксигенацию ишемизированных тканей, способствует заживлению трофических язв. С осторожностью применяют внутриартериально и внутривенно при остром и подостром инфаркте миокарда, тяжелой или нестабильной форме стенокардии, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности, отеке легких, тяжелых аритмиях.

Пентоксифиллин относится к спазмолитическим средствам из группы пуринов (см. п. 23.3 «Спазмолитики миотропного действия»). Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Показан при нарушении периферического кровообращения (облитерирующем эндартериите, диабетической ангиопатии); атеросклеротической и дисциркуляторной ангиопатиях, ангионейропатии; трофических нарушениях (в том числе варикозном расширении вен, трофических язвах голени, гангрене, обморожении, посттромботическом синдроме). Применение ограничено при склонности к артериальной гипотензии, хронической сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушении функции почек.

Пентоксифиллин *Алпростадил*

Сулодексид получают из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Препарат оказывает комплексное антитромботическое воздействие, улучшает гемореологию, микроциркуляцию и оксигенацию ишемизированных тканей, способствует улучшению их трофики. Замедляет склерозирование артерий, оказывает слабое антикоагулянтное и антиагрегантное действие. Фармакологические эффекты сулодексида представлены на рис. 25.3. Показан при ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (при сахарном диабете), ишемии конечностей диабетического и атеросклеротического характера.

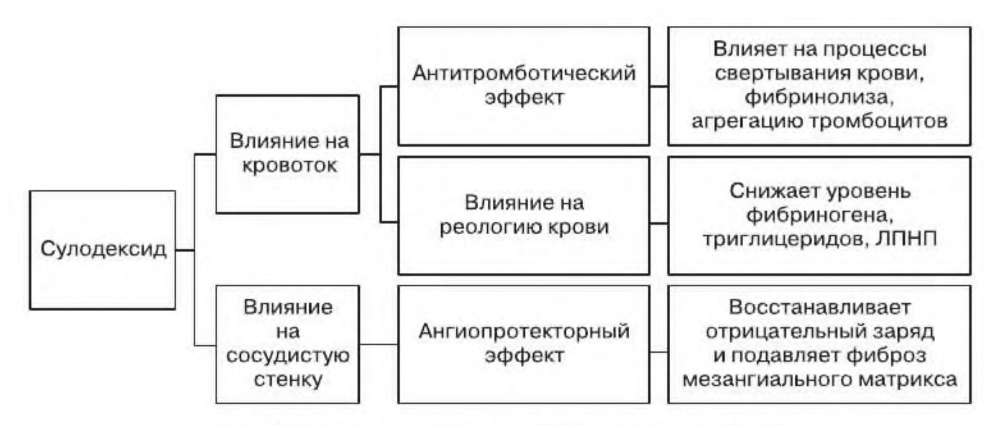


Рис. 25.3. Фармакологические эффекты сулодексида

25.2. Венотропные (флеботропные) средства

Венотропные (флеботропные) средства применяются при варикозной болезни вен нижних конечностей, хронической венозной и лимфатической недостаточности.

Детралекс — комплексный препарат (*гесперидин + диосмин*), применяемый при хронической венозной недостаточности (ХВН), лимфатической недостаточности. Гесперидин — вещество флавоновой структуры, близкое по структуре и действию к рутину и кверцетину (см. гл. 32 «Витамины»). Диосмин — также флавоноидное соединение (рамноглюкозид), близкое к гесперидину (замещенное сахарным радикалом). Оба соединения обладают ангиопротекторной активностью, улучшают микроциркуляцию, лимфатический отток, повышают венозный тонус. $T_{1/2}$ Детралекса составляет 11 ч. Метаболизируется с образованием феноловых кислот. Выводится в основном с калом (14% через почки). Детралекс повышает венозный тонус, укорачивает время опорожнения вен, уменьшает их растяжимость, снижает венозный застой, нормализует микроциркуляцию, улучшает лимфоотток. Противопоказан при гиперчувствительности. Побочные действия: диспепсия, нейровегетативные нарушения. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Гесперидин

Диосмин

Рутозид (Венорутон) показан при хронической венозной недостаточности. Применяют внутрь по 2–3 капсулы в сутки в течение 2–4 недель; наружно гель наносят на кожу и осторожно втирают 2–3 раза в сутки. Противопоказан при гиперчувствительности и в I триместре беременности.

Троксерутин (Троксевазин) — полусинтетическое производное рутина (группа флавоноидов). Применяют внутрь 1–2 капсулы в сутки в течение 2–4 недель. Наружно 2% гель наносят на пораженный участок кожи и слегка втирают 2–3 раза в сутки.

Эсцин (Венитан) — венотонизирующее средство растительного происхождения, содержащее экстракт семян конского каштана. Показан при хронической венозной недостаточности в начальных стадиях. Применяют внутрь 20–40 мг 2–3 раза в сутки; курс лечения 1–2 месяца. Наружно гель наносят на пораженную область несколько раз в сутки.

Эндотелон представляет собой экстракт из косточек красного винограда, улучшает венозный и лимфатический отток, снижает риск тромбообразования, уменьшает ломкость капилляров, оказывает венотонизирующее, антиоксидантное, противоотечное действие. Применяется при застойных явлениях, отеках нижних конечностей. Препарат применяют внутрь по 100–150 мг 3 раза в сутки в течение 2–4 недель.

ГЛАВА 26

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ

Лекарственные средства, регулирующие кроветворение, стимулируют или тормозят образование форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов) и/или стимулируют образование гемоглобина.

Эритропоэз — (от греч. *erythro* — красный, и греч. *poiesis* — делать) — это одна из разновидностей процесса гемопоэза (кроветворения), в ходе которого образуются красные кровяные клетки (эритроциты).

Лейкопоэз (лат. *leucopoesis*, *leucopoiesis*); *leukos* — белый + греч. *poiesis* — выработка, образование) — процесс образования лейкоцитов, является частью гемопоэза. Лейкопоэз начинается в костном мозге со стволовой клетки, которая способна к неограниченной пролиферации и может дать начало форменным элементам периферической крови.

Выделяют две основные группы средств, регулирующих кроветворение.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, влияющие на эритропоэз
- — Препараты, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях:
  - Препараты железа для энтерального применения
  - Препараты железа для парентерального применения
- — Препараты, применяемые при гиперхромных анемиях
- — Средства, стимулирующие эритропоэз
- — Средства, угнетающие эритропоэз

Средства, влияющие на лейкопоэз

26.1. Средства, влияющие на эритропоэз

Железо, витамин B_{12} и фолиевая кислота — это компоненты, необходимые для нормального кроветворения. Недостаточность любого из вышеперечисленных компонентов приводит к анемии.

Анемия — состояние, при котором в периферической крови уменьшено количество эритроцитов (ниже $3,7 \times 10^{12}$/л у женщин и $4,0 \times 10^{12}$/л у мужчин) и/или гемоглобина (ниже 110 г/л для любого возраста и пола).

Причины развития анемий:
- Массивная острая или хроническая кровопотеря (постгеморрагические анемии).
- Повышенное разрушение эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии).
- Нарушения кроветворения (дизэритропоэтические анемии).

При анемии снижается содержание гемоглобина в эритроцитах. Наиболее доступный метод определения содержания гемоглобина в эритроцитах — определение цветового (цветного) показателя.

Цветной показатель отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином и в норме равен 0,85–1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%). В зависимости от величины цветового показателя различают:

- *гипохромные анемии* — дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (цветовой показатель значительно меньше 0,8);
- *гиперхромные анемии* — характерен больший дефицит эритроцитов по сравнению с гемоглобином (цветовой показатель больше 1).

Гипохромные анемии характерны для железодефицитных состояний, а гиперхромные анемии — для недостаточности витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

26.1.1. Препараты, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях

Гипохромная анемия — следствие недостаточного снабжения кроветворных органов железом и/или снижения синтеза гемоглобина эритробластами костного мозга. Дефицит железа в организме может возникнуть в результате острой или хронической кровопотери, недостаточного поступления железа с пищей, нарушения всасывания железа из ЖКТ, увеличения потребности организма в железе (при беременности, лактации).

Организм здорового человека содержит 2–5 г железа. Около 70% железа в организме человека входит в состав гемоглобина, 10% входит в состав миоглобина, 10–20% депонировано в форме ферритина и гемосидерина.

Всасывание железа происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника. В кишечнике взрослого человека из пищи всасывается порядка 1–1,5 мг железа в сутки, что соответствует физиологическим потребностям. Общая потеря железа составляет около 1 мг в сутки.

С пищей и лекарственными препаратами железо может поступать в виде неионизированного и ионизированного — закисного (Fe^{2+}) и окисного (Fe^{3+}) железа. Из ЖКТ всасываются только ионизированные формы железа — преимущественно закисное железо (Fe^{2+}), транспортируемое через клеточные мембраны слизистой оболочки кишечника. Для нормального всасывания необходимы соляная кислота и пепсин желудочного сока, высвобождающие железо из соединений и переводящие его в ионизированную форму, а также аскорбиновая кислота, восстанавливающая трехвалентное железо в двухвалентное. Абсорбция железа снижается в присутствии хелатных и комплексообразующих веществ в просвете кишечника. Абсорбированное железо либо попадает в кровь в составе трансферрина, либо связывается с ферритином и хранится в слизистой оболочке кишечника. При снижении концентрации железа в организме депонированное железо транспортируется из слизистой оболочки в костный мозг для синтеза гемоглобина.

Специального механизма выведения железа не существует. Небольшие количества железа выводятся эпителием слизистой оболочки ЖКТ, а также почками, потовыми железами и с желчью. Все эти потери составляют не более 1 мг, что соответствует суточной потребности в железе. Женщины теряют больше железа, что связано с его потерей во время менструаций, а также с молоком при лактации.

Из стимуляторов эритропоэза, применяемых при гипохромной анемии, основную роль играют препараты железа.

Препараты железа для энтерального применения. *Железа сульфат* ($FeSO_4 7H_2O$) — двухвалентное ионизированное железо, хорошо всасывающееся из ЖКТ. В чистом виде применяется редко, но входит в состав комбинированных препаратов. *Ферроплекс* содержит аскорбиновую кислоту, восстанавливающую окисное железо (Fe^{3+}) в закисное (Fe^{2+}). *Конферон* содержит поверхностно-активное вещество диоктилсульфосукцинат натрия, способствующее всасыванию железа. В состав *Тардиферона* входит кислота аскорбиновая и фермент мукопротеаза, повышающий биодоступность ионов железа. *Ферро-градумет* — препарат пролонгированного действия, в котором сульфат железа закисного находится в специальной полимерной губкообразной массе (градумете), что обеспечивает постепенное выделение железа и всасывание его в ЖКТ в течение нескольких часов.

Некоторые препараты сочетают железо с витаминами и различными биологически активными добавками.

Так как железо лучше всасывается в ферро-форме, используются его соли: сульфаты (Гемофер), фумараты (Хеферол), глюконат (Ферронал).

Препараты железа для приема внутрь выпускают в форме капсул либо драже со специальным покрытием, чтобы избежать контакта железа с эмалью зубов. Такая необходимость обусловлена тем, что при взаимодействии железа с сероводородом (образуется при кариесе зубов и других заболеваниях полости рта) образуется сульфид железа, который окрашивает зубы в черный цвет.

Некоторые компоненты пищи (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция и др.) образуют с железом в просвете ЖКТ трудно всасываемые комплексы, поэтому препараты железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды.

Пероральная терапия препаратами железа продолжается длительно (3–6 месяца) до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии, поэтому необходим контроль за уровнем железа в плазме крови.

Побочные эффекты препаратов железа: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, раздражение кишечника, металлический привкус во рту, запоры (обусловлены связыванием железа с сероводородом — стимулятором моторики кишечника).

Противопоказания: гемолитическая анемия, хронические заболевания печени и почек, хронические воспалительные заболевания, язвенная болезнь желудка, язвенный колит (из-за возможного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ).

При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта (резекция желудка, язвенная болезнь) используют препараты для парентерального введения.

Препараты железа для парентерального применения. Для парентерального применения используют следующие препараты железа: Феррум Лек, Эктофер, Феррлецит, Венофер, Ликферр.

Феррум Лек — комплекс железа с мальтозой (железа(III) гидроксид полиизомальтозат) в ампулах по 2 мл (для в/м введения) и железа(III) гидроксид сахарозный комплекс в ампулах по 5 мл (для в/в введения). Препараты применяют в случаях острого дефицита железа в организме, а также при плохой переносимости и нарушении всасывания препаратов железа для энтерального введения. В вену препараты вводят медленно. Внутримышечно вводят через день.

При парентеральном введении препаратов железа могут возникать местные (спазм вен, флебиты, абсцессы) и системные (артериальная гипотензия, загрудинные боли, артралгии, боли в мышцах, лихорадка и др.) реакции.

26.1.2. Препараты, применяемые при гиперхромных анемиях

Гиперхромные анемии развиваются при недостатке в организме витамина B_{12} (цианокобаламина) и фолиевой кислоты.

При дефиците витамина B_{12} развивается пернициозная (злокачественная) анемия, для которой помимо гематологических нарушений характерно возникновение неврологической симптоматики вследствие поражения нервной системы. Витамин B_{12} в двенадцатиперстной кишке образует комплекс с внутренним фактором Касла (гликопротеин, секретируемый париетальными клетками желудка), после чего всасывается в кровь. В плазме крови витамин B_{12} связывается с белками транскобаламинами, передающими его клеткам костного мозга. Суточная потребность 3–7 мкг, за сутки организм теряет 2–5 мкг витамина B_{12}.

Поскольку содержание витамина B_{12} в организме здорового человека составляет 2–5 мг, дефицит развивается только через несколько лет после прекращения его поступления.

В результате метаболических превращений витамина B_{12} в организме образуется его коферментная форма — метилкобаламин, необходимый для образования тетрагидрофолиевой кислоты, активной формы фолиевой кислоты. Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе дезокситимидина, который в виде монофосфата включается в ДНК. Поэтому при недостаточности цианокобаламина, а также при недостаточности фолиевой кислоты нарушается синтез ДНК. При нарушении синтеза ДНК страдает костный мозг, где идет активный процесс деления клеток. В результате нарушения клеточного деления эритробласты увеличиваются в размерах, превращаясь в мегалобласты, образуются крупные эритроциты с большим содержанием гемоглобина (дефицит эритроцитов преобладает над дефицитом гемоглобина, цветовой показатель больше 1). Развивается мегалобластная анемия.

Кроме того, витамин B_{12} участвует в синтезе миелина, поэтому при его недостаточности возникают неврологические нарушения, связанные с поражением нервной системы (пернициозная анемия). Пернициозная (злокачественная) анемия возникает при нарушении всасывания цианокобаламина из-за отсутствия внутреннего фактора Касла при патологии желудка (атрофический гастрит, опухолевые заболевания и др.). Для устранения неврологической симптоматики при пернициозной анемии эффективен только цианокобаламин.

Цианокобаламин вводят в/м, п/к или, при пернициозной анемии, в/в (по 0,1–0,2 мг 1 раз в 2 дня). Из побочных эффектов возможны аллергические реакции, нервное возбуждение, боли в области сердца, тахикардия. Цианокобаламин противопоказан при острой тромбоэмболии, эритроцитозе.

При дефиците фолиевой кислоты развивается макроцитарная гиперхромная анемия. Причинами ее являются недостаточное поступление фолиевой кислоты в организм (недостаточное содержание в рационе, нарушение всасывания при синдроме мальабсорбции и др.), применение антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, триметоприм, триамтерен, пириметамин и др.), повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность) и др. В этих случаях назначают *фолиевую кислоту*: внутрь по 0,005 г в сутки. Продолжительность курса лечения 20–30 дней. Возможны аллергические реакции.

Фолиевую кислоту применяют и вместе с витамином B_{12} при пернициозной анемии (при этом без цианокобаламина фолиевую кислоту не используют, поскольку она не устраняет неврологическую симптоматику пернициозной анемии — патологические изменения со стороны нервной системы могут даже усилиться) (подробнее см. гл. 32 «Витамины»).

26.1.3. Средства, стимулирующие эритропоэз

Эритропоэтин — гликопротеин, фактор роста, регулирующий эритропоэз. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников, способствует высвобождению ретикулоцитов из костного мозга в кровь. Эритропоэтин образуют перитубулярные клетки почек (90%) и, в меньшем количестве, клетки печени (10%). Образование эритропоэтина значительно усиливается при гипоксии тканей. При хронических заболеваниях почек синтез эритропоэтина нарушается.

В клинической практике используют рекомбинантные препараты эритропоэтина человека, полученные методом генной инженерии — *эпоэтин альфа* (Эпрекс, Эпоген), *эпоэтин бета* (Рекормон). Показаны при анемиях, связанных с хронической почечной недостаточностью, поражениями костного мозга, хроническими воспалительными заболеваниями, СПИДом, злокачественными опухолями, при анемии у недоношенных детей. Препараты вводят п/к и в/в. Дозируют в международных единицах (МЕ)/кг массы тела. Эффект развивается через 1–2 недели, кроветворение нормализуется через 8–12 недель. Возможны побочные эффекты: боли в грудной клетке, отеки, повышение АД, гипертензивный криз с явлениями энцефа-

лопатии (головная боль, головокружение, спутанность сознания, судороги), тромбозы.

26.1.4. Средства, угнетающие эритропоэз

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($Na_2H^{32}PO_4$), применяют при полицитемии (эритремии).

В основе *эритремии* лежит повышение пролиферации всех ростков кроветворения, особенно эритроидного ростка. При этом значительно увеличено число эритроцитов в периферической крови. Радиоактивный ^{32}P из $Na_2H^{32}PO_4$ накапливается в костномозговой ткани и нарушает образование эритроцитов. Применение препарата приводит к снижению числа эритроцитов, а также тромбоцитов. Препарат вводят внутрь или в/в, дозируют в милликюри (мКи). Лечение проводят под тщательным гематологическим контролем.

Противопоказания: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, нарушения функции печени и почек.

26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз

26.2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз

Эти средства используют для лечения лейкопении и агранулоцитоза.

Лейкопения — уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови ниже 4000 в 1 мкл. *Агранулоцитоз* — состояние, обусловленное резким снижением в крови числа гранулоцитов и общего количества лейкоцитов.

Эти патологические состояния могут возникать при действии на организм ионизирующей радиации, в том числе при проведении рентгено- и радиотерапии, воздействии токсических веществ и некоторых лекарственных препаратов. При уменьшении числа лейкоцитов в крови снижена устойчивость организма к инфекциям, что требует назначения средств, стимулирующих лейкопоэз.

В качестве стимуляторов лейкопоэза используют факторы роста, среди которых выделяют четыре *колониестимулирующих фактора*: гранулоцитарный (стимулирует продукцию нейтрофилов), макрофагальный (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги), гранулоцитарно-макрофагальный (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), ИЛ-3 (универсальный колониестимулирующий фактор роста). Получены рекомбинантные препараты некоторых из этих факторов.

Молграмостим (Лейкомакс) — рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. По химической структуре это гликопротеин. Молграмостим стимулирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, что приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов. Молграмостим — кофактор эритропоэтина, поэтому в некоторой

степени он также стимулирует образование эритроцитов и пролиферацию эозинофилов.

Показания: угнетение лейкопоэза противоопухолевыми средствами, временная лейкопения после трансплантации костного мозга, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лейкопения, связанная с инфекционными заболеваниями, в том числе с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Вводят п/к и в/в. Максимальная плазменная концентрация при подкожном введении достигается через 3–4 ч.

Побочные эффекты: лихорадка, озноб, одышка, мышечно-скелетные боли, астения, тошнота, рвота, анорексия, диарея, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, болезненность в месте введения.

Сарграмостим (Лейкин) — другой рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, обладает фармакологическими свойствами, аналогичными свойствам молграмостима.

Филграстим (Нейпоген) — рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Регулирует продукцию нейтрофилов и их выход в кровь из костномозговой ткани, а также активирует фагоцитарную и хемотаксическую активность нейтрофилов. Вводят п/к и в/в капельно. Вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в течение 24 ч, а также незначительное увеличение моноцитов. Показан при лейкопении, связанной с химиотерапией злокачественных заболеваний и др. Побочные эффекты: костно-мышечные боли, дизурия, транзиторная артериальная гипотензия.

Гидроксиметилурацил (Метилурацил) и *пентоксил* — производные пиримидина, их применяют при легких формах лейкопении. Стимулируют лейкопоэз, оказывают противовоспалительное действие, ускоряют процессы клеточной регенерации и способствуют заживлению ран. Принимают внутрь. Пентоксил обладает раздражающим действием и может вызвать диспептические расстройства. Метилурацил таким действием не обладает. *Лейкоген*, *батилол* и *гидроксиэтиламиноаденин* (Этаден) также применяют в качестве стимуляторов лейкопоэза.

ГЛАВА 27

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

Текучесть крови является физиологическим состоянием и обеспечивается динамическим равновесием двух противоположных процессов: свертывания крови и системы фибринолиза.

Гемостаз (от греч. *haimo* — кровь, *stasis* — остановка) — это сложная биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови в сосудистом русле, с другой стороны — остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки.

Остановку кровотечения обеспечивают несколько механизмов:

1. *Спазм сосудов* — немедленная реакция, возникающая в ответ на повреждение сосудистой стенки. Ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови в месте повреждения сосуда.
2. *Адгезия тромбоцитов* — это способность тромбоцитов прилипать к поверхности поврежденного эндотелия сосуда. Этот процесс инициируется коллагеном субэндотелиального слоя сосуда и фактором Виллебранда.
3. *Агрегация тромбоцитов* — это объединение тромбоцитов в конгломераты различной величины и плотности.
4. *Свертывание крови* — конечный процесс перехода растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, который заполняет пространство между тромбоцитами, придавая прочность тромбоцитарному тромбу.
5. *Система фибринолиза* — активация фибринолиза приводит к удалению из просвета сосуда тромботических масс, восстанавливая полноценный кровоток дистальнее места повреждения сосуда.

При повреждении эндотелия сосуда в просвет сосуда выступают волокна коллагена. В норме волокна коллагена не выступают в просвет сосудов, поэтому тромбоциты не контактируют с ним и не обладают способностью к адгезии. Однако при повреждении тромбоциты связываются с коллагеном и фактором Виллебранда через гликопротеиновые рецепторы, расположенные на их мембране. Взаимодействие с коллагеном вызывает активацию тромбоцитов. Активированные тромбоциты приобретают сферическую форму с псевдоподиями и выделяют вещества (тромбоксан A_2, АДФ, серотонин, норадреналин), способные усиливать агрегацию тромбоцитов. Данные вещества связываются со специфическими рецепторами, расположенными на мембране тромбоцита. Эти рецепторы посредством G-белков повышают активность вторичных мессенджеров, что в конечном результате приводит к повышению уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Повышение уровня Ca^{2+} в тромбоцитах приводит к активации рецепторов гликопротеинов IIb и IIIa. Активированные рецепторы гликопротеинов IIb/IIIa при-

обретают способность связываться с нитями фибрина, что придает тромбу дополнительную прочность. Предшественником фибрина является фибриноген, который образуется в сложной цепи аутокаталитических реакций. Основные участники данного процесса — белки плазмы крови, называемые факторами свертывания крови. Факторы свертывания крови синтезируются в печени и поступают в виде проферментов в системный кровоток, где при необходимости переходят в активное состояние. Для каждой такой реакции нужен неактивный фактор и активный фактор, образовавшийся на предыдущем этапе свертывания; для многих реакций необходим также белковый кофактор, Ca^{2+} и поверхность, на которой будет идти реакция. В роли поверхности выступают сами тромбоциты. На последней стадии свертывания крови происходит переход фибриногена в фибрин под действием тромбина. Фибрин заполняет пространство между тромбоцитами, придавая прочность тромбоцитарному тромбу. Последовательность данных реакций показана на рис. 27.1.

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови взаимосвязаны. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов в артериях, где скорость кровотока высокая. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

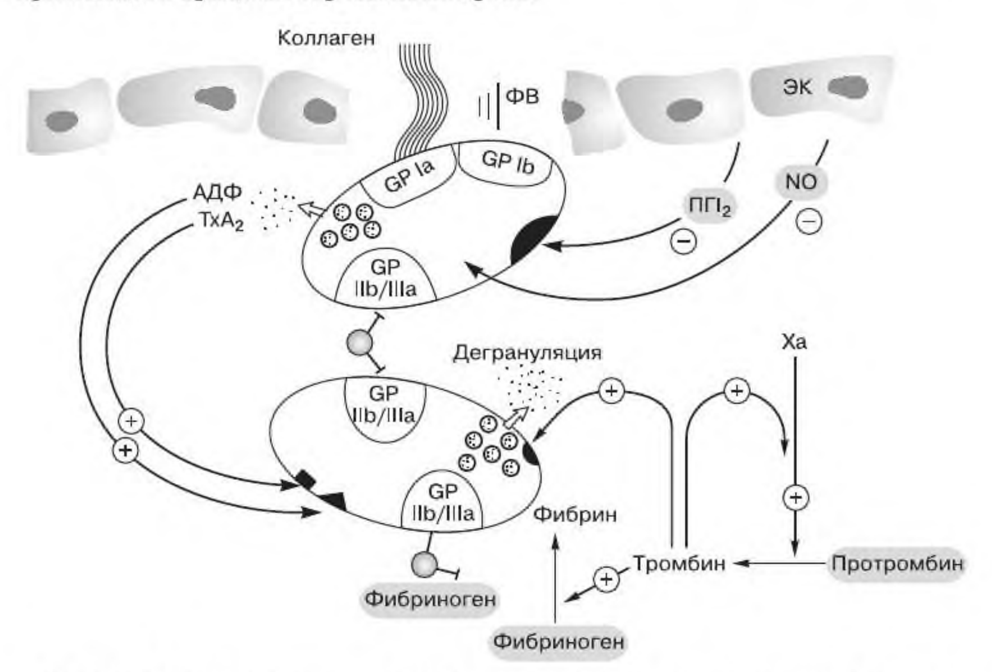


Рис. 27.1. Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки: *ЭК* — эндотелиальная клетка; *ФВ* — фактор Виллебранда; TxA_2 — тромбоксан A_2; $ПГI_2$ — простагландин I_2; *NO* — эндотелиальный релаксирующий фактор; *GP* — гликопротеины; *GP Ia, Ib, IIb/IIIa* — гликопротеины Ia, Ib, IIb/IIIa; *АДФ* — аденозиндифосфат; *Xa* — активированный X фактор свертывания

Последующая судьба тромба зависит от активности системы фибринолиза, которая активируется при образовании тромба. При этом неактивный плазминоген (профибринолизин) переходит в активный плазмин (фибринолизин), который обеспечивает растворение (лизис) тромба, восстанавливая кровоток.

Существуют следующие механизмы, с помощью которых интактная клетка сосудов препятствует активации тромбоцитов и свертыванию крови.

В эндотелии синтезируются *простациклин* — производное арахидоновой кислоты и *эндотелиальный релаксирующий фактор*, ингибирующие агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов. При повреждении эндотелия сосуда синтез этих веществ снижается, что приводит к доминированию веществ, стимулирующих агрегацию.

Там же синтезируется *гепарансульфат* — протеогликан, повышающий активность антитромбина III — белка плазмы крови, который ингибирует факторы свертывания крови.

Ингибитор пути тканевого фактора связывает сначала фактор Xa, а затем комплекс фактор VIIa–тканевой фактор и таким образом ограничивает образование фактора Xa.

Активированный протеин С — профермент плазмы, синтезируемый в печени при участии витамина К, является ингибитором VIIIa и Va факторов свертывания крови, участвующих в активации факторов X и II соответственно. Активация протеина С увеличивается при чрезмерном образовании тромбина.

При локальном образовании тромбов в месте повреждения сосудов вышеперечисленные ингибиторы препятствуют росту тромба внутри сосуда.

Снижение функции тромбоцитов и факторов свертывания крови и/или повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровотечениям, и наоборот, повышение агрегационной способности тромбоцитов и свертывающей системы и/или угнетение фибринолиза — к тромбозам. Тромбозы могут стать причиной серьезных заболеваний человека (инсульт, инфаркт, гангрена). Для профилактики тромбообразования используют вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Лечение тромбозов проводят с помощью тромболитических средств, вызывающих лизис тромбов. Для остановки кровотечений применяют средства, повышающие свертывание крови и угнетающие фибринолиз.

Исходя из этого, лекарственные средства, влияющие на тромбообразование, делят на следующие группы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов

— Средства, угнетающие циклооксигеназу: ацетилсалициловая кислота

— Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы: эпопростенол

— Средства, блокирующие пуринергические рецепторы тромбоцитов: тиклопидин, клопидогрел

— Средства, блокирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов: дипиридамол

— Средства, блокирующие гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы: абциксимаб, эптифибатид

Средства, влияющие на свертывание крови

— Средства, понижающие свертывание крови:

- Антикоагулянты прямого действия: гепарин стандартный (нефракционированный), низкомолекулярные гепарины (фракционированные) (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, ревипарин натрия); гепариноиды (сулодексид); препарат антитромбина III; препараты гирудина (лепирудин)
- Антикоагулянты непрямого действия: производные кумарина (аценокумарол (Синкумар), варфарин (Варфарекс); производные индандиона (фениндион (Фенилин))

— Средства, повышающие свертывание крови

Средства, влияющие на фибринолиз

— Фибринолитические средства

— Антифибринолитические средства

27.1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

Тромбоциты — небольшие по размеру форменные элементы крови. Тромбоциты человека не имеют ядер. Количество тромбоцитов в крови человека составляет (180–320) × 10^9/л, или 180 000–320 000 в 1 мкл. Главной функцией тромбоцитов является участие в гемостазе. Тромбоциты способны прилипать к чужеродной поверхности (адгезия), а также склеиваться между собой (агрегация) под влиянием разнообразных причин. Тромбоциты продуцируют и выделяют ряд биологически активных веществ: серотонин, адреналин, норадреналин и т. д. Тромбоциты способны выделять из клеточных мембран арахидоновую кислоту и превращать ее в тромбоксаны (Тх), которые, в свою очередь, повышают агрегационную активность тромбоцитов. Эти реакции происходят под действием фермента циклооксигеназы.

Противоположное действие оказывают эндотелиальные клетки, которые продуцируют простациклин. Простациклин, стимулируя простациклиновые рецепторы тромбоцитов, снижает содержание в них Ca^{2+}, тем самым препятствуя активации гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, необходимых для связывания с нитями фибрина.

Таким образом, основная направленность действия антиагреагантов, которые применяются в клинической практике, связана со снижением уровня Ca^{2+} в тромбоцитах, которое достигается различными путями (рис. 27.2).

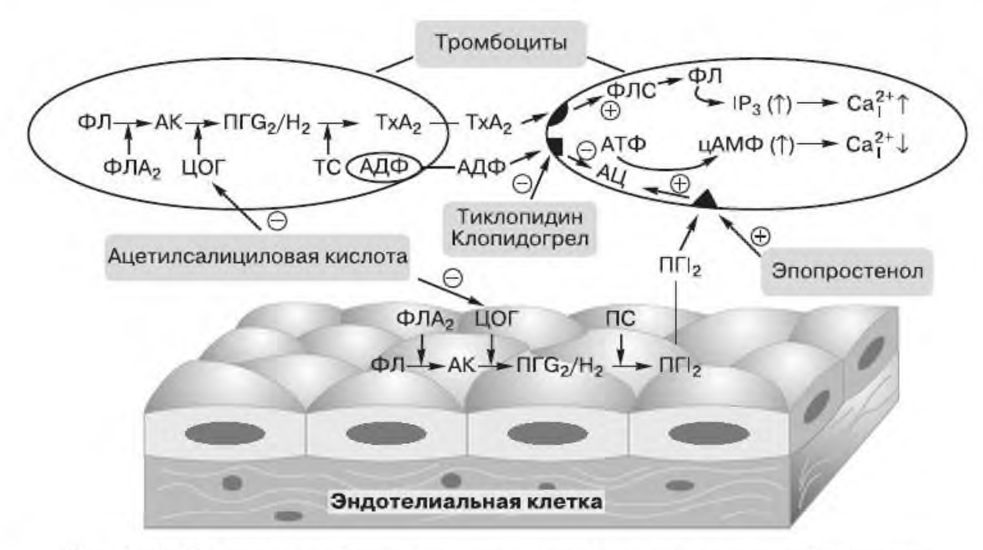


Рис. 27.2. Механизмы действия антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина и эпопростенола):
ФЛ — фосфолипиды клеточных мембран; *АК* — арахидоновая кислота; *ФЛА*$_2$ — фосфолипаза A_2; *ЦОГ* — циклооксигеназа; *ТС* — тромбоксансинтетаза; *ПС* — простациклинсинтетаза; *ПГG*$_2$ — простагландин G_2; *H*$_2$ — циклические эндопероксиды; *TxA*$_2$ — тромбоксан A_2; *ПГI*$_2$ — простагландин I_2; *АЦ* — аденилатциклаза; *ФЛС* — фосфолипаза С; *IP*$_3$ — инозитол-1, 4, 5-трифосфат

27.1.1. Средства, угнетающие циклооксигеназу

Ацетилсалициловая кислота представляет собой сложный эфир салициловой кислоты.

Относится к группе нестероидных противовоспалительных средств, известное анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное средство. Наиболее часто применяемый антиагрегант. Антиагрегантное действие препарата реализуется при назначении в дозе 50–325 мг/сут. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты связан с необратимым ингибированием (ацетилирование) циклооксигеназы первого типа (ЦОГ-1), что нарушает процесс образования TxA_2 из арахидоновой кислоты. Ввиду необратимого ингибирования ЦОГ-1 антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты сохраняется на протяжении 5–7 дней, что соответствует средней продолжительности жизни тромбоцитов. Ингибирование фермента ЦОГ-1 приводит наряду с нарушением образования TxA_2 и к нарушению образования $ПГI_2$, что является нежелательным. Однако тромбоциты, в отличие от эндотелиоцитов, являются безъядерными клетками и не способны вновь синтезировать фермент ЦОГ-1. В клетках эндотелия сосудов уже через несколько часов после приема ацетилсалициловой кислоты происходит ресинтез ЦОГ, и активность этого фермента вновь восстанавливается. Поэтому при назначении препарата 1 раз в сутки существенного снижения синтеза простациклина не происходит.

Ацетилсалициловая кислота повышает фибринолитическую активность плазмы крови и снижает концентрацию витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).

При приеме внутрь ацетилсалициловая кислота быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, подвергается пресистемной элиминации приблизительно на 30%. После всасывания ацетилсалициловая кислота метаболизируется до салициловой кислоты. Связывается с белками плазмы крови до 98% в зависимости от дозы и быстро распределяется в организме. Ацетилсалициловая кислота проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в основном в печени с образованием метаболитов, которые выводятся из организма почками. У людей с нормальной функцией почек разовая доза препарата полностью выводится из организма в течение 24–72 ч.

Как антиагрегант ацетилсалициловую кислоту применяют для профилактики острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (гиперлипидемии, ожирения, сахарного диабета и т. д.), ишемического инсульта, при стабильной и нестабильной стенокардии, для предупреждения образования тромбозов периферических сосудов, сосудов головного мозга, а также профилактики тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств (аортокоронарного шунтирования, ангиопластики, стентирования коронарных артерий) и тромбоэмболии легочной артерии.

Основные побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты обусловлены угнетением циклооксигеназы и нарушением образования простагландинов E_2 и I_2, которые участвуют в секреции бикарбонат-ионов, повышают секрецию слизи, снижают секрецию соляной кислоты в желудке. В этой связи даже непродолжительное применение может вызвать повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенное действие). Для уменьшения ульцерогенного действия ацетилсалициловой кислоты предложен комбинированный препарат *Кардиомагнил*, содержащий гидроксид магния. Гидроксид магния нейтрализует хлористоводородную кислоту желудка, снижая ее повреждающее воздействие на слизистую оболочку. Приступ бронхоспазма (аспириновая астма) связывают с увеличением образования лейкотриенов в результате активации липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Возможны также аллергические реакции (крапивница, отек Квинке).

Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения; бронхиальная астма, обусловленная приемом салицилатов и других НПВС; выраженная почечная недостаточность; беременность, период лактации.

27.1.2. Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы

Эпопростенол — препарат простагландина I_2. Простагландины — мощные эндогенные вазодилататоры, обладающие антиагрегантным, антипролиферативным и цитопротективным действием. Действие эпопростенола противоположно действию тромбоксана A_2 и направлено на снижение агрегации тромбоцитов. Эпопростенол стимулирует простациклиновые рецеп-

торы тромбоцитов и повышает активность аденилатциклазы. В результате снижается уровень Ca^{2+} в тромбоцитах и, как следствие, происходит снижение их агрегации. Период полувыведения эпопростенола около 5 мин, поэтому действие его непродолжительно. Препарат вводят инфузионно. В связи с непродолжительным действием эпопростенол не нашел широкого применения в качестве антиагреганта. Основная область применения — это профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении и лечение первичной легочной гипертензии.

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, головокружение, гипотензия, тревожность, некардиогенный отек легких.

27.1.3. Средства, блокирующие пуринергические рецепторы тромбоцитов

Клопидогрел — производное тиенопиридина. Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, обладающего антиагрегантным действием. Активный метаболит клопидогрела избирательно и необратимо блокирует связывание АДФ с пуринергическими $2PY_{12}$-рецепторами тромбоцитов. В результате устраняется АДФ-индуцированная активация гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Вследствие необратимого действия невосприимчивость тромбоцитов к стимуляции АДФ сохраняется на протяжении всего их жизненного цикла. Этим и объясняется сохранение антиагрегантного действия на протяжении 7–10 дней после отмены препарата. При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг снижение агрегации тромбоцитов наблюдается в первые дни. Максимальный эффект наблюдается на 3–7-й день приема.

Клопидогрел назначают при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при аортокоронарном шунтировании, ангиопластике, нарушениях мозгового кровообращения.

Побочные эффекты: диспептические расстройства, кожные высыпания, головная боль, головокружения. Опасными, но редкими осложнениями являются нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Тиклопидин аналогичен клопидогрелу по химической структуре и механизму действия. Также является пролекарством и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Различаются они между собой активностью. Тиклопидин в дозе 500 мг эквивалентен клопидогрелу в дозе 75 мг. Побочные эффекты такие же, как у клопидогрела.

27.1.4. Средства, блокирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов

Дипиридамол — вазодилатирующее и антиагрегантное средство. Механизм антиагрегантного действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы в тромбоцитах и повышением уровня цАМФ (рис. 27.3). Увеличение содержания цАМФ приводит к снижению концентрации внутриклеточно-

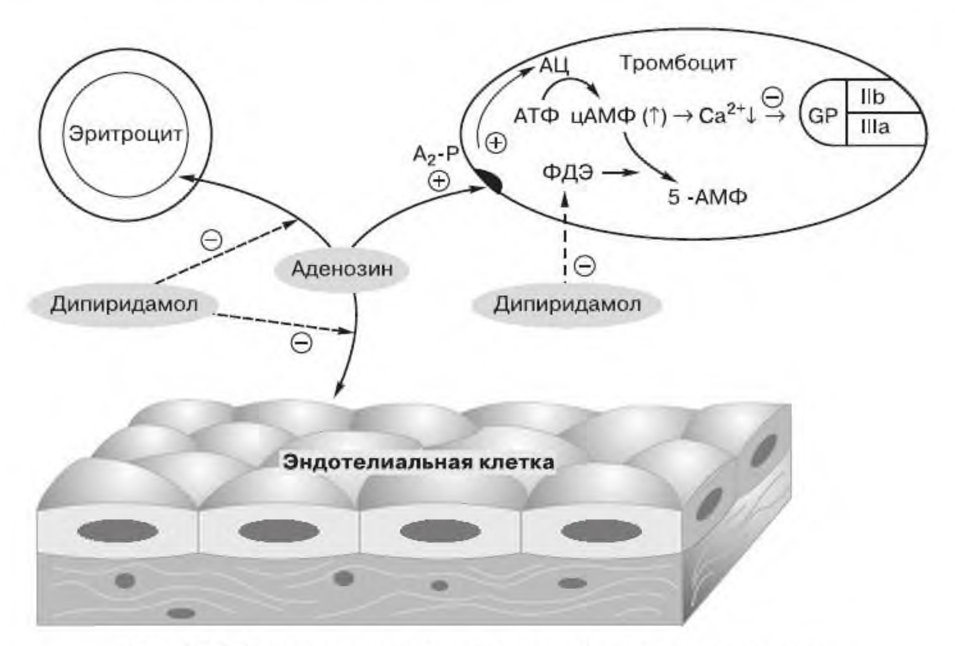


Рис. 27.3. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола: *A_2-P* — аденозиновый A_2-рецептор; *ФДЭ* — фосфодиэстераза цАМФ; *АЦ* — аденилатциклаза; *GP IIb/IIIa* — гликопротеины IIb/IIIa

го Ca^{2+} и препятствует экспрессии гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Кроме того, дипиридамол тормозит захват аденозина эритроцитами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами. Это приводит к увеличению уровня аденозина в крови и усиливает стимулирующее действие на аденозиновые A_2-рецепторы. В результате в тромбоцитах повышается уровень цАМФ и снижается концентрация внутриклеточного Ca^{2+}. Вазодилатирующее действие дипиридамола связано с тем же механизмом, но локализованным в гладкомышечных клетках сосудов.

Показаниями к применению дипиридамола являются профилактика артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболии, ишемической болезни сердца; профилактика и лечение нарушений мозгового кровообращения. Препарат используется в комплексной терапии нарушений микроциркуляции.

Побочный эффекты: головная боль, головокружения, кожные сыпи, синдром обкрадывания, артериальная гипотензия, редко — тромбоцитопения, кровотечения.

Пентоксифиллин (Трентал) ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень цАМФ. В результате в тромбоцитах снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+}, что приводит к уменьшению их агрегации. Пентоксифиллин обладает и другими свойствами: повышает деформируемость эритроцитов, снижает вязкость крови, оказывает сосудорасширяющее действие, улучшая микроциркуляцию.

Пентоксифиллин применяют при нарушениях мозгового кровообращения, расстройствах периферического кровообращения различного генеза,

сосудистой патологии глаз. Возможные побочные эффекты: диспептические явления, головокружение, покраснение лица, а также понижение АД, тахикардия, аллергические реакции, кровотечения. Как и дипиридамол, может провоцировать приступы при стенокардии напряжения.

27.1.5. Средства, блокирующие гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы

Абциксимаб (РеоПро) представляет собой Fab-фрагмент химерных моноклональных антител к гликопротеинам IIb/IIIa. Абциксимаб необратимо блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов и нарушает их связывание с нитями фибрина. Абциксимаб также блокирует витронектин-рецепторы на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Витронектин-рецепторы определяют прокоагулянтные свойства тромбоцитов и пролиферативные свойства эндотелиальных клеток стенки сосудов и клеток гладкой мускулатуры. Препарат вводят только парентерально. Применяется для профилактики ишемии миокарда у больных, которым проводится чрескожная коронарная ангиопластика, а также для профилактики инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией. Препарат желательно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Побочные эффекты: кровотечения (в течение первых 36 ч), тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, гипотония, тошнота, рвота, аллергические реакции и т. д.

Эптифибатид (Интегрилин) — синтетический блокатор гликопротеиновых рецепторов, предупреждает связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов, обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов. Препарат вводят в/в инфузионно; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 6–12 ч после прекращения введения.

Показания к применению: нестабильная стенокардия, профилактика инфаркта миокарда, проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения.

Противопоказания: гиперчувствительность, геморрагический диатез.

27.2. Средства, влияющие на свертывание крови

В процессе свертывания крови сопряжены два физиологических механизма: клеточный и плазменный механизмы гемостаза. Клеточный механизм гемостаза обеспечивает адгезию и агрегацию форменных элементов крови и способствует выделению из них веществ, активирующих каскадный процесс свертывания крови за счет плазменных факторов гемостаза. Плазменные факторы свертывания крови представляют собой белки плазмы крови, которые циркулируют в неактивном состоянии, но последовательно активируются в процессе свертывания крови (рис. 27.4). Решением Международного комитета по гемостазу и тромбозу в 1957 г. плазменным факторам

свертывания крови присвоены римские цифры. Для обозначения активированного фактора к этим цифрам добавляется буква «а». Для понимания механизмов действия лекарственных препаратов, влияющих на свертывание крови, необходимо упомянуть о следующих факторах свертывания крови: фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристмаса), фактор X (Стюарта–Прауэр), фактор II (протромбин). Факторы VIII и V после активации выполняют роль белков-кофакторов ферментов (факторов IXa и Xa соответственно), повышая их протеолитическую активность.

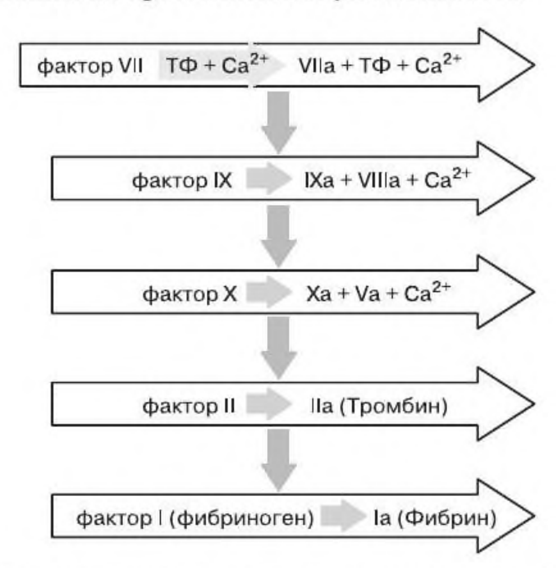


Рис. 27.4. Схема активации свертывания крови при повреждении сосудистой стенки. Комплекс VIIa + ТФ + Ca^{2+} активирует факторы X и IX (ТФ — тканевой фактор). Комплекс IXa + VIIIa + Ca^{2+}дополнительно активирует фактор X. Комплекс Xa + Va + Ca^{2+} (протромбиназа) способствует превращению протромбина в тромбин

27.2.1. Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты)

Антикоагулянты, используемые в клинической практике, или ингибируют активные факторы свертывания непосредственно в крови, или нарушают их образование в печени. Поэтому их разделяют на две группы:

Антикоагулянты прямого действия (действуют непосредственно в крови).

Гепарин стандартный (нефракционированный)

Низкомолекулярные гепарины (фракционированные):

- эноксапарин натрия
- надропарин кальция
- далтепарин натрия
- ревипарин натрия

Гепариноиды:

- сулодексид

Препарат антитромбина III

Препараты гирудина:

лепирудин

Антикоагулянты непрямого действия (угнетают синтез факторов свертывания в печени).

Производные кумарина:

аценокумарол (Синкумар)

варфарин (Варфарекс)

Производные индандиона:

фениндион (Фенилин)

Антикоагулянты прямого действия. *Гепарин* — сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Гепарин образуется тучными клетками во многих тканях; в больших количествах его содержат печень, легкие, слизистая оболочка кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получают смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой (от 3000 до 40 000 Да). Фракции с различной молекулярной массой несколько отличаются по биологической активности и фармакокинетическим свойствам. Поэтому препараты гепарина, получаемые разными способами и из разных источников, могут обладать неодинаковой антикоагулянтной активностью, вследствие чего необходимо проводить их биологическую стандартизацию. Активность гепарина определяют по способности удлинять время свертывания крови (1 мг стандартного гепарина содержит 130 ЕД).

Гепарин оказывает действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом антитромбином III. Антитромбин III (гликопротеин плазмы крови) ингибирует сериновые протеазы, к которым относятся факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa и Xa (а также XIa и XIIa). Процесс инактивации факторов под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин вызывает конформационные изменения в молекуле антитромбина III, что приводит к ускорению этого процесса примерно в 1000 раз. Основное действие комплекса гепарин–антитромбин III направлено против тромбина и фактора Xa, но механизмы ингибирования этих факторов имеют некоторые различия. Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Xa комплексом гепарин–антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином. Фракции гепарина с относительно короткой полимерной цепью (менее 18 сахаридных единиц) не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин, поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие в основном связано с инактивацией фактора Xa и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин.

Кроме влияния на свертывание крови гепарин обладает и некоторыми другими эффектами: снижает уровень липидов в крови вследствие активации липопротеинлипазы (этот фермент гидролизует триглицериды), подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток.

Гепарин плохо всасывается при введении внутрь, поэтому его вводят в/в, иногда п/к. При внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается 2–6 ч. При подкожном введении гепарин начинает действовать через 1–2 ч, продолжительность действия составляет 8–12 ч (назначают 2–3 раза в сутки). Гепарин в крови связывается со многими белками, в том числе с теми, которые его нейтрализуют (тромбоцитарный фактор 4 и некоторые другие). Высокий уровень этих белков в крови может вызвать относительную резистентность к препарату. Кроме того, гепарин связывается с макрофагами и эндотелиальными клетками, при этом происходит его деградация (деполимеризация). Гепарин также метаболизируется в печени и выводится почками.

Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении. Дозируют гепарин в единицах действия (ЕД). Наиболее частые осложнения гепаринотерапии — кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения). Связывание гепарина с фактором Виллебранда, по-видимому, объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В таких случаях гепарин отменяют, а при серьезных кровотечениях кроме этого вводят в/в протамина сульфат, который нейтрализует гепарин путем образования нерастворимого комплекса.

Тромбоцитопения возникает на 7–14-й день лечения примерно у 1–5% больных, получающих гепарин. Причиной ее является появление антител (IgG), направленных против комплекса гепарин–фактор 4 тромбоцитов. Этот комплекс связывается с мембраной тромбоцитов при нейтрализации гепарина фактором 4, гликопротеином тромбоцитарного происхождения, который высвобождается при агрегации тромбоцитов. Менее чем у 1% больных с тромбоцитопенией наблюдают тромбоз вследствие повреждения эндотелиальных клеток и активации тромбоцитов антителами к комплексу гепарин–фактор 4 тромбоцитов. Это состояние требует отмены гепарина и назначения антикоагулянтов, не вызывающих тромбоцитопению: сулодексида и лепирудина.

При длительном введении гепарина (более 3 месяцев) возможно развитие остеопороза. Это особенно важно учитывать при назначении гепарина во время беременности. Гиперкалиемия, связанная с ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках, — довольно редкое осложнение гепаринотерапии.

Низкомолекулярные (*фракционированные*) *гепарины* представляют собой фрагменты гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Да. Получают их путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации

обычного (нефракционированного) гепарина. Эти препараты, как и гепарин, действуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от гепарина следующими свойствами:

- в большей степени угнетают активность фактора Ха, чем фактора IIa (в 3–4 раза);
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины — около 90%, стандартный гепарин — 20%);
- действуют более продолжительно, что позволяет вводить их 1–2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов, поэтому реже, чем стандартный гепарин, вызывают тромбоцитопению;
- реже вызывают остеопороз.

В отечественной практике используют следующие препараты низкомолекулярных гепаринов: *эноксапарин натрия* (Клексан), *надропарин кальция* (Фраксипарин), *далтепарин натрия* (Фрагмин), *ревипарин натрия* (Кливарин). Эти препараты неоднородны по своему составу (содержат разные фракции гепарина), поэтому несколько отличаются друг от друга по физико-химическим, фармакокинетическим свойствам и активности.

Низкомолекулярные гепарины применяют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (особенно после хирургического вмешательства), для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Препараты низкомолекулярных гепаринов показаны для профилактики и терапии тромбозов в акушерской практике. Вводят только п/к. Дозируют в МЕ (международных единицах).

Низкомолекулярные гепарины, как и препараты нефракционированного гепарина, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. Низкомолекулярные гепарины в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызвать аллергические реакции. Протамина сульфат устраняет эффекты низкомолекулярных гепаринов не полностью.

Гепариноиды (гепарин + греч. *eides* — подобный) — группа искусственно получаемых сульфатированных полисахаридов, обладающих свойствами гепарина (активируют действие антитромбина III). Несмотря на наличие общих с гепарином свойств, имеется ряд существенных различий, что послужило основанием выделить гепариноиды в отдельную группу. Гепариноиды не связываются с фактором 4 тромбоцитов и не вызывают тромбоцитопении.

Сулодексид представляет собой смесь гликозаминогликанов, выделенных из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Состоит из быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматана сульфата (20%). Молекулярная масса препарата составляет 8000 Да.

Сулодексид оказывает антитромботическое (снижение активности фактора Ха и уровня фибриногена в крови), фибринолитическое (усиление выделения тканевого активатора плазминогена (ТАП) в просвет сосудов,

уменьшение содержания ингибитора ТАП (ИТАП)) и ангиопротективное действие. Препарат обладает высочайшей степенью тропности к эндотелию сосудов. Применяют при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования.

Побочные эффекты: тошнота, боли в эпигастрии, рвота, гематомы в месте инъекции, аллергические реакции.

Антитромбин III — антагонист тромбина и других факторов свертывания крови (в меньшей степени). Антитромбин III необходим для проявления антикоагулянтного действия гепарина, низкомолекулярных гепаринов, а также гепариноидов. Необходимость введения антитромбина III возникает при его наследственной недостаточности, а также при длительной терапии гепарином. Дозируют препарат в МЕ. Применяют в/в для лечения и профилактики тромбоэмболий, связанных с недостатком антитромбина III.

Гирудин — полипептид, впервые выделенный из секрета слюнных желез медицинской пиявки *Hirudo medicinalis*. Гирудин, в отличие от гепарина, прямо ингибирует тромбин без участия антитромбина III. Ингибирование носит необратимый характер. В отличие от гепарина, гирудин обладает способностью ингибировать тромбин, связанный с тромбом, и таким образом задерживает рост тромба. Гирудин не взаимодействует с фактором 4 тромбоцитов, поэтому не вызывает тромбоцитопению.

Лепирудин — рекомбинантный препарат гирудина. Показаниями к применению лепирудина являются профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий, препарат также является хорошей альтернативой гепарину при невозможности его применения. Вводят его в/в или п/к. Побочные эффекты: кровотечения. Специфического антидота у препаратов гирудина нет.

Антикоагулянты непрямого действия. Эти препараты, в отличие от гепарина, не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависимых от витамина К, — фактора II (протромбина), факторов VII, IX и X (рис. 27.5). Витамин К необходим для образования функционально полноценных факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина К — гидрохинон. В процессе карбоксилирования витамин К (гидрохинон) окисляется с образованием неактивного витамина К-эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют превращению (восстановлению) неактивного витамина К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, ингибируя эти ферменты. Поэтому их относят к антагонистам витамина К.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий (тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Назначают внутрь. Лечение

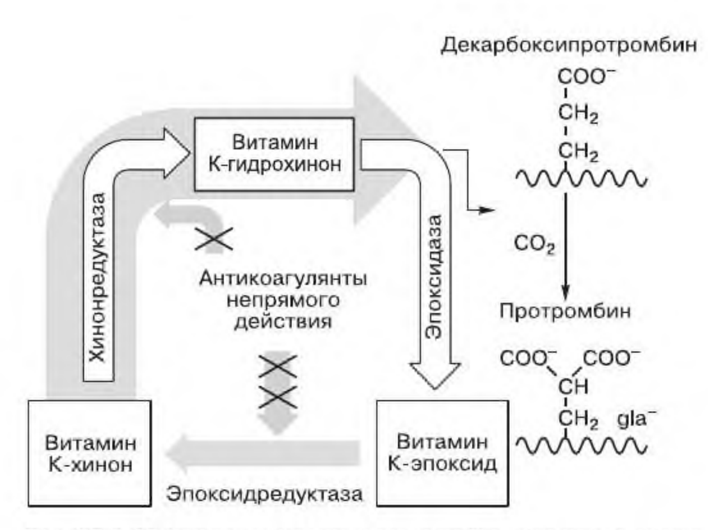


Рис. 27.5. Механизм действия витамина К и антикоагулянтов непрямого действия: *gla⁻* — gla⁻-домен протромбина

проводят под обязательным контролем уровня протромбина в плазме крови путем определения протромбинового времени — показателя, величина которого зависит от содержания в крови протромбина и факторов IX и X.

Наиболее частыми осложнениями при применении антикоагулянтов непрямого действия являются кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении аспирина и других антиагрегантов. В качестве антагониста непрямых антикоагулянтов для остановки кровотечений, вызванных передозировкой, следует вводить препараты витамина K_1, концентрат протромбинового комплекса (содержит факторы II, VII, IX и X). Возможны и другие побочные эффекты: аллергические реакции, диарея, дисфункция печени, некроз кожи. Препараты антикоагулянтов непрямого действия противопоказаны при беременности: они проникают через плаценту и могут оказывать тератогенное действие (нарушают формирование скелета, так как угнетают образование остеокальцина — витамин К-зависимого белка костной ткани). Фениндион (фенилин) может вызвать угнетение кроветворения.

27.2.2. Средства, повышающие свертываемость крови

Средства, повышающие свертываемость крови, применяют для остановки кровотечений, поэтому их относят к гемостатическим средствам (гемостатикам), или антигеморрагическим средствам. Эта группа включает вещества, необходимые для образования факторов свертывания крови (препараты витамина К), и препараты самих факторов свертывания.

Препараты витамина К. Витамин К существует в виде двух форм — *витамина K_1 (филлохинона)*, обнаруженного в растениях, и *витамина K_2* — группы соединений (менахиноны), синтезируемых микроорганизмами (в частности, микрофлорой кишечника человека). Витамины K_1 и K_2 — жирорастворимые соединения, производные 2-метил-1,4-нафтохинона,

различающиеся по длине и характеру боковой углеродной цепи. Витамин K_1 получен синтетическим способом, его препарат известен под названием *Фитоменадион*. Синтезирован водорастворимый предшественник витамина К — 2-метил-1,4-нафтохинон (*менадион*), обладающий провитаминной активностью. Это соединение было названо *витамином* K_3. Производное витамина K_3 — менадиона натрия бисульфит — используют в медицинской практике под названием *викасол*.

Витамин К необходим для синтеза в печени протромбина (фактора II) и факторов свертывания крови VII, IX и X, а также белков C и S. Известно участие витамина К в синтезе белка костной ткани остеокальцина.

Структура всех витамин К-зависимых белков имеет общую особенность: эти белки содержат остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, связывающих ионы Ca^{2+}. Витамин К-гидрохинон выполняет функцию кофермента в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. При недостаточности витамина К появляются неактивные предшественники факторов свертывания крови, неспособные связывать Ca^{2+}. Дефицит витамина К в организме наиболее быстро приводит к нарушению гемокоагуляции. Поэтому основными и наиболее ранними проявлениями К-витаминной недостаточности являются кровотечения и кровоизлияния.

Препараты витамина К используют для предупреждения и остановки кровотечений и других геморрагических осложнений, вызванных недостаточностью витамина К в организме, например при геморрагическом синдроме новорожденных. Авитаминоз К у новорожденных может быть вызван как недостаточным поступлением витамина K_1, так и отсутствием микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин K_2. Для предупреждения таких осложнений рекомендуют профилактическое введение витамина K_1 новорожденным в первые часы жизни.

Препараты витамина К показаны при снижении всасывания витамина К в кишечнике в связи с нарушением выделения желчи при обтурационной желтухе (желчь необходима для всасывания жирорастворимого витамина К) или с синдромом мальабсорбции (при спру, энтероколитах, болезни Крона и др.)

Препараты витамина K_1 эффективны при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами непрямого действия. Вводят их внутрь и в/в медленно.

Препараты витамина К могут вызывать аллергические реакции (сыпь, зуд, эритему, бронхоспазм). При внутривенном введении возникает риск аллергических реакций. При применении препаратов витамина K_3 (викасола) у новорожденных существует опасность развития гемолитической анемии и гипербилирубинемии.

Препараты факторов свертывания крови. Необходимость в таких препаратах возникает при недостаточности одного или нескольких факторов свертывания крови.

Антигемофильный фактор свертывания крови VIII (Гемофил М) представляет собой сухой концентрат фактора VIII. Препараты получают из плазмы крови доноров, подвергшейся двойной вирусинактивации,

стандартизируют по содержанию фактора VIII. Они более активны и безопасны, чем криопреципитат.

Криопреципитат — концентрат белков плазмы крови, в состав которого входят фактор VIII, фактор Виллебранда, фибронектин, а также в меньшей степени другие факторы свертывания крови и небольшие количества фибриногена.

Препараты вводят в/в при наследственной (гемофилия А) и приобретенной недостаточности фактора VIII. Криопреципитат также используют для заместительной терапии при болезни Виллебранда (наследственная недостаточность фактора Виллебранда) и афибриногенемии. При введении возможны побочные реакции в виде тахикардии, артериальной гипотензии, одышки, аллергических реакций (крапивницы, повышения температуры тела, анафилактического шока), а также гемолиз эритроцитов.

Все препараты факторов свертывания, получаемые из плазмы крови, имеют существенный недостаток — возможность передачи вирусных инфекций (ВИЧ, гепатита). В настоящее время получены рекомбинантные препараты фактора VIII и фактора Виллебранда, применение которых снижает риск инфицирования.

Кроме препаратов факторов свертывания, при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда применяют аналог аргининвазопрессина — десмопрессин. *Десмопрессин* повышает содержание фактора Виллебранда в плазме крови, способствуя его выделению из эндотелиальных клеток, и увеличивает активность фактора VIII. Препарат вводят парентерально (п/к, в/м, в/в).

Фактор свертывания крови IX (Агемфил В, Иммунин, Октанайн) — очищенная фракция человеческой плазмы, обогащенная фактором IX. Применяют при врожденном (гемофилия В) и приобретенном дефиците фактора IX, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Побочные эффекты такие же, как и у препаратов фактора VIII.

Эптаког альфа (*активированный*) (НовоСэвен) — рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa. Применяют при недостаточности фактора VII и других факторов свертывания (V, II, IX, X).

Местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов используют препарат тромбина (получают из плазмы крови доноров), а также гемостатические губки (коллагеновую, желатиновую).

Для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений используют препараты лекарственных растений: листья крапивы, траву тысячелистника, траву горца перечного, траву горца почечуйного, кору калины, цветки арники, лагохилус опьяняющий. Применяют лекарственные растения в виде настоев, настоек и экстрактов внутрь и местно.

Этамзилат (Дицинон) — ангиопротектор, блокирует распад мукополисахаридов — компонента сосудистой стенки. Ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин, а также стимулирует образование тромбоцитов. Применяют препарат при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, при тромбоцитопении, геморрагиях.

27.3. Средства, влияющие на фибринолиз

Фибринолитическая система является антиподом системы свертывания крови. Основная суть процесса фибринолиза — это превращение неактивного плазминогена (профибринолизина) в активный плазмин (фибринолизин). Функция фибринолитической системы заключается в растворении фибрина и разрушении тромба, что в результате приводит к восстановлению нормального кровотока в сосудах. Однако плазмин не обладает специфичностью и может вызывать разрушение фибриногена не только в местах образования тромбов, что может способствовать развитию кровотечения.

27.3.1. Фибринолитические (тромболитические) средства

Фибринолитические средства применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоэмболии легочной артерии.

В качестве фибринолитических средств применяют препараты, которые активируют плазминоген: препараты стрептокиназы, препарат тканевого активатора плазминогена, препараты урокиназы.

Препараты стрептокиназы. *Стрептокиназа* (кабикиназа) — высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка. Стрептокиназа приобретает протеолитическую активность только в комплексе с плазминогеном. При введении стрептокиназы образуется эквимолярный комплекс стрептокиназа–плазминоген, превращающий плазминоген в плазмин. Стрептокиназа действует на плазминоген как в тромбе, так и в плазме крови.

Стрептокиназу вводят в/в капельно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (наиболее эффективна в первые 3–6 ч), при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах сосудов сетчатки. Дозируют стрептокиназу в МЕ (международных единицах).

Частые осложнения при применении стрептокиназы — кровотечения, которые могут быть связаны как с активацией плазминогена, циркулирующего в крови (образующийся плазмин разрушает фибриноген, в результате чего снижается агрегация тромбоцитов), так и с растворением физиологических тромбов. Возможны тошнота, рвота, артериальная гипотензия. Вследствие наличия антигенных свойств стрептокиназа может вызвать аллергические реакции, включая анафилактический шок. Опасность их возрастает при повторном введении препарата. Циркулирующие в крови антитела могут инактивировать стрептокиназу и снижать эффективность терапии.

Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы. *Тканевой активатор плазминогена* и *урокиназа* — основные физиологические активаторы плазминогена.

Тканевой активатор плазминогена продуцируется эндотелиальными клетками. Он вызывает частичный протеолиз плазминогена, в результате чего тот превращается в плазмин. Отличительная особенность тканевого активатора — высокое сродство к фибрину, который в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. В результате тканевой активатор с большей скоростью активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Таким образом, действие ТАП ограничивается фибрином тромба (рис. 27.6).

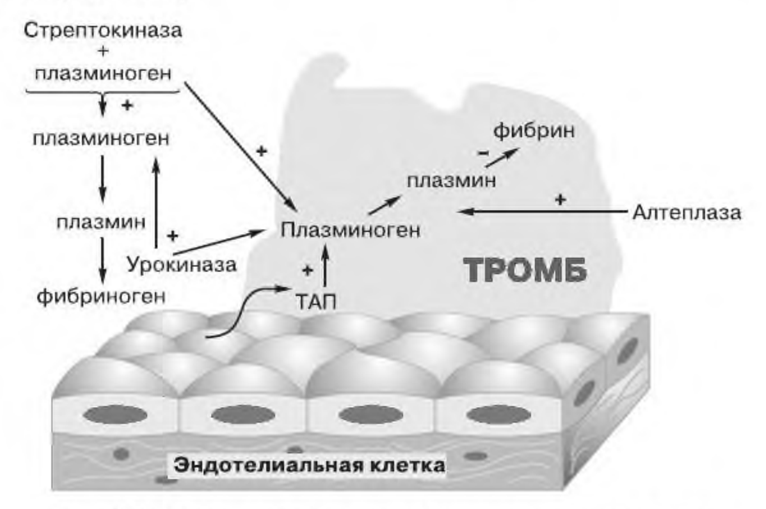


Рис. 27.6. Механизм действия фибринолитических средств:
ТАП — тканевой активатор плазминогена; «+» — активация; «–» — лизис

Попадая в кровоток, тканевой активатор связывается со специфическим ингибитором, поэтому мало действует на циркулирующий в крови плазминоген и в меньшей степени снижает уровень фибриногена.

На практике используют рекомбинантные препараты ТАП: *алтеплаза* (Актилизе) и *тенектеплаза* (Метализе). Препараты вводят в/в при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (эффективны в первые 6–12 ч), тромбоэмболии легочной артерии. Несмотря на то, что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения. Антигенных свойств не имеет. Тенектеплаза обладает повышенной специфичностью по отношению к фибрину тромба.

Урокиназа образуется клетками почек, обнаружена в моче. В почках образуется одноцепочечная урокиназа (проурокиназа), которая под действием плазмина превращается в активную форму — двухцепочечную урокиназу. Двухцепочечная урокиназа оказывает прямое активирующее действие на плазминоген (образования комплекса с плазминогеном не требуется). Препарат двухцепочечной урокиназы получают из культуры эмбриональных клеток почек человека. Применяют при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозе, тромбоэмболии легочной

артерии. Вводят в/в. Дозируют в МЕ. В сравнении с тканевым активатором плазминогена урокиназа в большей степени действует на циркулирующий в крови плазминоген, в результате образующийся в крови плазмин вызывает распад фибриногена (см. рис. 27.6). При этом снижается агрегация тромбоцитов и образуются продукты деградации фибриногена, которые обладают антикоагулянтной активностью. Основные побочные эффекты — кровотечения. Антигенными свойствами не обладает.

Получен рекомбинантный препарат одноцепочечной урокиназы (проурокиназы) — *Саруплаза*, проявляющий бóльшую, чем урокиназа, специфичность по отношению к фибрину тромба.

27.3.2. Антифибринолитические средства

Антифибринолитические средства применяют для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, при травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах, меноррагиях, а также при передозировке фибринолитических средств. Для этих целей используют препараты, которые ингибируют активацию плазминогена, или ингибиторы плазмина.

Аминокапроновая кислота связывается с плазминогеном и препятствует его превращению в плазмин. Кроме того, она препятствует действию плазмина на фибрин. Препарат вводят внутрь и в/в. Возможны побочные эффекты: артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии, головокружение, тошнота, диарея. Сходным действием обладает *аминометилбензойная кислота* (Амбен, Памба).

Транексамовая кислота (Транексам, Циклокапрон) ингибирует активацию плазминогена. Препарат вводят внутрь и в/в. По эффективности превосходит аминокапроновую кислоту, действует более продолжительно. Побочные эффекты: вызывает диспептические явления (анорексию, тошноту, рвоту, диарею), головокружение, сонливость; возможны кожные аллергические реакции.

Апротинин (Гордокс, Контрикал, Трасилол, Ингитрил) ингибирует плазмин и другие протеолитические ферменты. Препарат вводят в/в. Побочные эффекты: артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота, аллергические реакции.

ГЛАВА 28

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ) И УРОЛИТИКИ

Диуретические средства (диуретики) — это лекарственные средства, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков (табл. 28.3).

Действие диуретических средств реализуется в нефроне. Нефрон — структурно-функциональная единица почки — состоит из сосудистого клубочка, окруженного капсулой, системы извитых и прямых канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, а также нейрогуморальных элементов. В нефроне происходит процесс мочеобразования — фильтрация первичной мочи из плазмы крови в клубочке нефрона и дальнейший процесс образования вторичной мочи в канальцевом аппарате нефрона за счет реабсорбции (обратного всасывания жидкости) и секреции в мочу различных выделяемых веществ (рис. 28.1). Наиболее эффективные диуретические средства подавляют процессы реабсорбции воды и электролитов и действуют преимущественно в начальном (проксимальном) и в среднем (петля Генле) отделах нефрона (табл. 28.1).

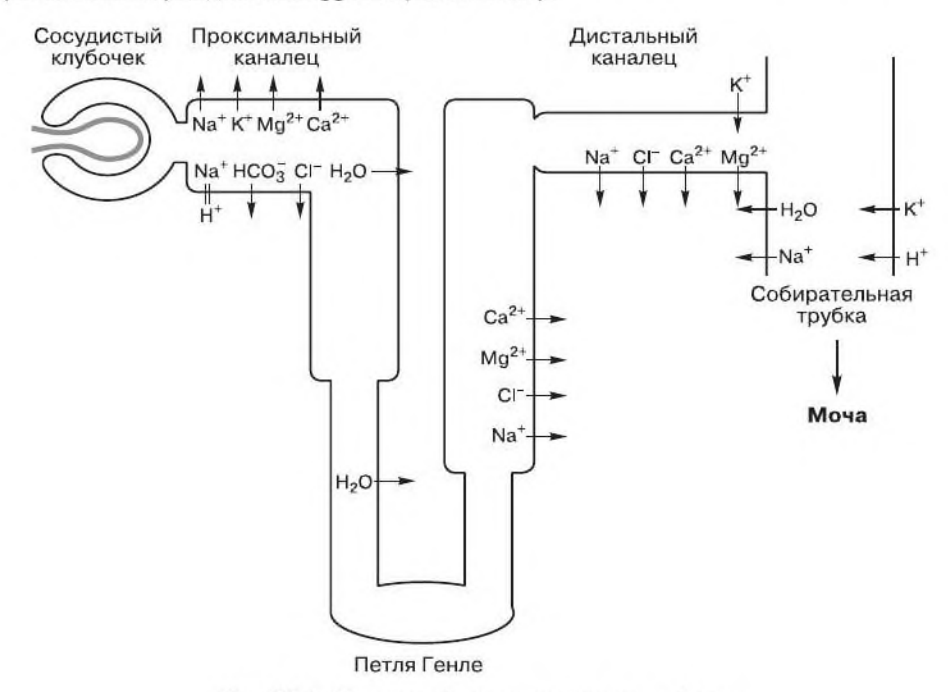


Рис. 28.1. Процесс образования мочи в нефроне

Таблица 28.1

Влияние диуретиков на почечную гемодинамику и экскрецию основных ионов

Диуретики	Клубочковая фильтрация	Почечный кровоток	Экскреция ионов					
			Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-
Ингибиторы карбоангидразы	Снижают	Не влияют	↑	↑↑	↔	↔	↑	↑↑
Осмотические	Увеличивают	Увеличивают	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑
Петлевые	Увеличивают	Увеличивают[1]	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑[2]
Тиазидные и тиазидоподобные	Не влияют или снижают	Не влияют	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑[2]
Непрямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↓	↓	↑	↔
Прямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↔	↓	↑	↔

Примечания: ↑ — повышение экскреции, ↓ — понижение экскреции, ↔ — экскреция не меняется, [1] — не во всех случаях, [2] — за счет ингибирования карбоангидразы.

В проксимальном извитом отделе нефрона обратному всасыванию подвергаются бикарбонат натрия (85%), вода (60%), хлорид натрия (40%) и почти все органические водорастворимые вещества, содержащиеся в первичной моче, отфильтровавшейся в клубочке. Реабсорбция ионов Na^+ осуществляется с участием специфических транспортных носителей и инициируется Na^+, H^+-ионообменником, находящемся на апикальной мембране эпителия проксимального канальца. С помощью Na^+, K^+-АТФазы, расположенной на базальной мембране эпителиальных клеток, происходит дальнейшее выведение реабсорбированного Na^+ в межклеточную жидкость. Протон, проникающий в просвет канальца, взаимодействует с ионом HCl_3^-. В результате образуется угольная кислота, которая при участии фермента карбоангидразы распадается на CO_2 и H_2O, способные легко проникать через апикальную мембрану с помощью простой диффузии внутрь клеток. В клеточной жидкости углекислый газ при участии катализатора — карбоангидразы регидратируется в угольную кислоту, которая, в свою очередь, диссоциирует на протон и бикарбонатный ион. При этом H^+-ион вновь используется в транспортном механизме Na^+, H^+-ионообменника на апикальной мембране, а гидрокарбонатный ион переносится с помощью специфического носителя через базальную мембрану в межклеточную жидкость и затем в общий кровоток. Ионы Cl^- реабсорбируются в конечном сегменте проксимального канальца.

В тонкой нисходящей части, в колене и тонкой восходящей части петли Генле активной реабсорбции электролитов не происходит. Вместе с тем вода хорошо всасывается из тонкого нисходящего участка петли путем простой диффузии.

В толстой восходящей части петли Генле активно реабсорбируются ионы Na^+ и Cl^- (40%). Вода, в отличие от предыдущих отделов нефрона, очень плохо проникает через апикальную мембрану. Транспорт Na^+, K^+, и Cl^- осуществляется котранспортером, который сам по себе электрически нейтрален, так как одновременно через апикальную мембрану переносятся два катиона и два аниона. Однако в клетках эпителия накапливается избыток ионов K^+, так как калий переносится внутрь клеток также с базальной мембраны с помощью K^+, Na^+-АТФазы. Это приводит к обратной диффузии ионов K^+ в просвет толстой восходящей части петли Генле, что приводит в конечном итоге к формированию положительного потенциала просвета, создающего условия для транспорта ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} из просвета канала по межклеточным путям.

Дистальный каналец нефрона хорошо проницаем для ионов Na^+ и Cl^-. Однако здесь реабсорбируется лишь 10% от содержащегося в первичной моче Na^+ и Cl^-. Дистальный каналец мало проницаем для воды. Активный перенос Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану внутрь клетки осуществляет специфический Na^+, Cl^--транспортер в изоэквивалентном соотношении. В конечном сегменте дистального канальца может осуществляться пассивная секреция ионов K^+. Это становится возможным вследствие активного поступления ионов K^+ внутрь клетки через базальную мембрану, в которой находится K^+, Na^+-АТФаза. Указанный сегмент является областью, которая регулирует обмен электролитов с помощью минералокортикоидов. Кроме того, в дистальных канальцах активно реабсорбируются ионы Ca^{2+} (через кальциевые каналы в апикальной мембране и Na^+, Cl^--ионобменник на базальной мембране). Механизм транспорта ионов Ca^{2+} в дистальном канальце регулируется гормоном паращитовидных желез.

В собирательных трубках завершается процесс формирования мочи. В них реабсорбируется около 5% общего количества NaCl, поступившего в проксимальный каналец из клубочкового аппарата. Эндотелий собирательных трубок представлен главными и вставочными клетками. В главных клетках апикальные мембраны имеют раздельные ионные каналы для ионов Na^+ и K^+. При этом анионный транспорт через них не происходит. Поскольку энергия транспорта ионов Na^+ внутрь клетки превышает движущую силу для секреции ионов K^+ в просвет трубки, в нем формируется значительный отрицательный потенциал, который вызывает реабсорбцию анионов Cl^- в кровь через межклеточные пути и усиливает транспорт K^+ из клетки через ионный канал апикальной мембраны. Запас ионов K^+ в клетках пополняется. Избыток ионов Na^+ снижается благодаря функционированию Na^+, K^+-АТФазы, лежащей в базальной мембране эндотелиальных клеток. Таким образом, между реабсорбцией Na^+ и секрецией K^+ в просвет собирательных трубок существует тесная взаимосвязь. Поступление ионов Na^+ в клетку, а затем и в общий кровоток, и сопряженная с ним секреция ионов K^+ ре-

гулируется минералокортикоидом альдостероном. Транспорт молекул воды через апикальную мембрану главных клеток регулируется антидиуретическим гормоном задней доли гипофиза вазопрессином. При его отсутствии или значительном снижении концентрации в крови собирательные трубки непроницаемы для воды. Вставочные клетки секретируют в просвет собирательных трубочек протоны. Транспорт протонов через апикальную мембрану осуществляется с помощью специфической АТФазы.

28.1. Диуретики

Существуют несколько классификаций диуретиков: по механизму действия, скорости наступления и продолжительности мочегонного эффекта, выраженности влияния на экскрецию воды и солей, по влиянию на кислотно-щелочное состояние. Практически значимой представляется классификация, основанная на механизме действия:

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ И МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Диуретические средства, действующие на клубочковую фильтрацию и проксимальный извитой каналец

— Производные ксантина

Диуретические средства, действующие преимущественно на проксимальный извитой каналец

— Ингибиторы карбоангидразы

Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце (ингибиторы Na^+, Cl^--транспорта)

— Тиазидные диуретики

— Тиазидоподобные диуретики

Диуретические средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (ингибиторы Na^+, K^+, $2Cl^-$-транспорта)

— Петлевые диуретики

Диуретические средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики)

— Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (прямые антагонисты альдостерона)

— Ингибиторы почеченых эпителиальных Na^+-каналов (непрямые антагонисты альдостерона)

Диуретические средства, действующие на все отделы нефрона

— Осмотические диуретики

Растительные мочегонные средства

Дополнительная классификация диуретиков (по эффективности)

— Высокоэффективные диуретики:
- Петлевые диуретики
- Осмотические диуретики

— Диуретики средней эффективности:
- Тиазидные диуретики
- Тиазидоподобные диуретики

— Низкоэффективные диуретики:
- Прямые антагонисты альдостерона
- Непрямые антагонисты альдостерона
- Ингибиторы карбоангидразы
- Производные ксантина

Дополнительная классификация диуретиков (по влиянию на выведение калия и магния)

— Калий, магний сберегающие диуретики:
- Прямые антагонисты альдостерона
- Непрямые антагонисты альдостерона

— Калий, магний выводящие диуретики (салуретики):
- Петлевые диуретики
- Тиазидные диуретики
- Тиазидоподобные диуретики

28.1.1. Диуретики, действующие на клубочковую фильтрацию и проксимальный извитой каналец

К препаратам этой группы относятся производные ксантина: *аминофиллин* (Эуфиллин), *теофиллин*, *кофеин*, *теобромин*, они являются слабыми диуретиками. Их диуретический эффект обусловлен увеличением гемодинамики на уровне клубочкового аппарата и снижением реабсорбции в проксимальном канальце преимущественно ионов Na^+ и Cl^-. Повышение клубочковой фильтрации, хотя и способствует увеличению объема первичной мочи, однако на уровне почечных канальцев и собирательных трубочек 99% ее реабсорбируется. Поэтому увеличение образования первичной мочи на 10% приводит к повышению диуреза лишь на 10%, тогда как усиление канальцевой реабсорбции на те же 10% способствует увеличению диуреза в 11 раз.

В качестве диуретиков ксантины обычно не используют. Их диуретическое действие расценивают как сопутствующий эффект.

Подобно диуретическому эффекту ксантиновых производных проявляется диуретический эффект сердечных гликозидов (см. гл. 18 «Кардиотонические средства»).

28.1.2. Диуретики, действующие преимущественно на проксимальный извитой каналец

Группа представлена ингибитором карбоангидразы ацетазоламидом (Диакарбом).

Ацетазоламид — ингибитор фермента карбоангидразы, имеющегося во многих участках эпителиальных клеток нефрона. Преобладает же он в апикальной мембране проксимального канальца, где активирует процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты.

$$H_3C-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-C\langle N{=}N, S\rangle C-SO_2NH_2$$

Ацетазоламид

Ингибирование карбоангидразы нарушает процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов бикарбонатов в крови и тканях. Вместе с тем нарушается и реабсорбция ионов Na^+ на уровне Na^+, H^+-обменника на апикальной мембране. Диуретический эффект диакарба сопровождается повышением pH мочи и смещением кислотно-щелочного баланса крови в сторону ацидоза. Развивающийся при этом гиперхлоремический ацидоз, в свою очередь, резко снижает диуретическую активность диакарба. Поэтому для поддержания эффективности после 5 дней приема препарата следует делать перерыв на 2 дня, после чего щелочной резерв крови возвращается к исходному уровню. Диакарб хорошо всасывается после приема внутрь. Эффект его начинает развиваться через 30–40 мин, достигает максимума через 2 ч и сохраняется в течение 10–12 ч.

Ацетазоламид оказывает слабое диуретическое действие. В связи с ингибированием карбоангидразы тканей глаз ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости; в связи с ингибированием карбоангидразы мозга — уменьшает продукцию спиномозговой жидкости.

Показания к применению: глаукома, эпилепсия (для уменьшения внутричерепного давления), отечный синдром (в сочетании с алкалозом) при заболеваниях печени, почек или сердечно-сосудистой системы.

28.1.3. Диуретики, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце (ингибиторы Na^+, Cl^--транспорта)

В группу входят тиазидные диуретики: гидрохлоротиазид (Гипотиазид), циклопентиазид (Циклометиазид) и тиазидоподобные диуретики: индапамид (Арифон), хлорталидон (Оксодолин), клопамид.

H, Cl, N, CH_2, NH, H_2NO_2S, S, O, O

Гидрохлоротиазид

H, Cl, N, CH_2-CH, H_2C-CH_2, H_2C-CH_2, NH, H_2NO_2S, S, O, O

Циклопентиазид

Хлорталидон *Клопамид*

К этой группе диуретических средств относятся производные бензотиазепина и нетиазидные сульфаниламиды, обладающие средней диуретической активностью. Их фармакологический эффект обусловлен способностью подавлять сочетанный транспорт ионов Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце. Вместе с тем тиазидные и тиазидоподобные диуретики повышают реабсорбцию ионов Ca^{2+}, что, по-видимому, связано с понижением концентрации ионов Na^+ в эпителиальных клетках канальца и активацией функции Na^+, Ca^{2+}-АТФазы на базальной мембране. Кроме того, тиазидные и тиазидоподобные диуретики проявляют некоторую антикарбоангидразную активность и потому могут тормозить реабсорбцию гидрокарбонатного иона и ионов K^+ в проксимальном канальце. Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие при любых смещениях pH крови: они равно эффективны и при ацидозе, и при алкалозе.

Важнейшими показаниями к применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков являются застойные явления в малом и большом кругах кровообращения при сердечной недостаточности, циррозах печени с явлениями портальной гипертензии, гипертонической болезни, отеках, являющихся следствием нефропатии, преэклампсии и эклампсии, нефролитиазе с явлениями гиперкальциурии, несахарном (нефрогенном) диабете, в ряде случаев при глаукоме. На первый план выступает их диуретический (салуретический) эффект.

Они обладают близкими фармакологическими свойствами и показаниями к применению. Все тиазидные и тиазидоподобные диуретики хорошо всасываются из ЖКТ, а выводятся почками и кишечником.

Важнейшие различия между ними связаны с активностью и фармакокинетикой этих препаратов:

— гидрохлоротиазид (суточная доза 0,025–0,1 × 1 раз в день);
— циклопентиазид (0,0005–0,001 × 1 раз в день);
— хлорталидон (0,025–0,1 × 2–3 раза в неделю);
— клопамид (0,02–0,06 × 1 раз в день).

При длительном применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков возможно развитие гипокалиемии. С целью предотвращения побочного действия препараты этой группы следует назначать в комбинации с калийсберегающими диуретиками. Другим побочным эффектом длительного приема тиазидных диуретиков может быть гиперурикемия и учащение приступов подагры. Это явление обусловлено усилением ре-

абсорбции мочевой кислоты в проксимальном канальце, а также повышением ее концентрации в плазме крови при снижении объема циркулирующей жидкости.

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. При использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект. Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка. В исследованиях с участием больных с АГ было показано, что индапамид не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности; не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у больных сахарным диабетом.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

Иногда при приеме этих препаратов может отмечаться тошнота, понос, общая слабость, аллергические реакции и даже снижение потенции.

28.1.4. Диуретики, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (ингибиторы Na^+, K^+, $2Cl^-$-транспорта)

К петлевым диуретикам относятся фуросемид (Лазикс), торасемид (Бритомар), этакриновая кислота (Урегит).

Препараты этой группы являются наиболее мощными из существующих сегодня диуретиков. Их быстрый и очень сильный диуретический эффект позволяет с успехом применять их при многих неотложных состояниях: отеке легких, отеке мозга, при острых отравлениях в качестве средств для форсированного диуреза и др.

Фуросемид

Петлевые салуретики подавляют сочетанный транспорт ионов Na^+, K^+ и Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, селективно блокируя транспортную систему, осуществляющую активный перенос этих электролитов внутрь клетки. Этот процесс электрически нейтрален, так как переносчик транс-

портирует два катиона одновременно с двумя анионами. Вместе с тем положительный потенциал просвета, вызванный циклическим транспортом ионов K^+, снижается. А это приводит к увеличению выведения из организма ионов Mg^{2+} и Ca^{2+}. Впрочем, гипокальциемия не развивается, так как ионы Ca^{2+} активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что же касается ионов Mg^{2+}, то при продолжительном применении петлевых салуретиков может развиться гипомагниемия.

Петлевые салуретики одинаково эффективны при любых колебаниях кислотно-щелочного баланса крови.

Кроме уже отмеченных показаний, петлевые салуретики могут применяться также при системной АГ, цирозах печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности, асците, гидротораксе, при гиперкальциемии и некоторых других заболеваниях.

При энтеральном применении петлевые салуретики быстро всасываются. Фуросемид проявляет свое действие через 0,5 ч, буметанид — спустя 30–40 мин, а этакриновая кислота через 1 час, продолжительность действия составляет соответственно 5–6, 4–6 и 6–8 ч. Все препараты этой группы выводятся преимущественно путем клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах (частично кишечником). Назначают их натощак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния). Среди побочных эффектов следует особо отметить увеличение экскреции ионов K^+ и возможность развития гипокалиемического алкалоза, гиперурикемии в связи с повышенной реабсорбцией мочевой кислоты в проксимальном канальце, гипомагниемии, обратимой ототоксичности и аллергических реакций.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность и его действие более продолжительно. Диуретический эффект развивается примерно через час после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3–6 ч, и длится от 8 до 10 ч. Снижает систолическое и диастолическое АД в положении лежа и стоя.

Петлевые диуретики повышают токсичность сердечных гликозидов, салицилатов, могут усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теофиллина, гипотензивных препаратов.

Петлевые диуретики усиливают нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, антибиотиков, препаратов платины (Pt), цефалоспоринов. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пробенецид могут уменьшать мочегонное и гипотензивное действие петлевых диуретиков. Нежелательные реакции при взаимодействии диуретиков с другими ЛС приведены в табл. 28.2.

28.1.5. Диуретики, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие)

В эту группу входят *антагонисты минералкортикоидных рецепторов* (прямые антагонисты альдостерона): спиронолактон (Альдактон, Верош-

пирон), эплеренон (Инспра) и *ингибиторы почеченых эпителиальных* Na^+*-каналов* (непрямые антагонисты альдостерона): триамтерен, амилорид.

Спиронолактон *Триамтерен*

Препараты этой группы оказывают слабый диуретический эффект, но занимают особое место среди диуретических средств, поскольку способны усиливать выведение ионов Na^+ без одновременной экскреции с мочой ионов K^+. Эти препараты не нарушают кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.

Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и собирательных трубочек. Антагонизм осуществляется на уровне клеточных рецепторов минералокортикоидов. При этом для вытеснения (блокады) альдостерона необходима концентрация антагониста, в 2–10 тыс. раз превышающая концентрацию агониста. Диуретический эффект спироно-

Таблица 28.2

Нежелательные реакции при одновременном приеме диуретических средств с другими лекарственными средствами

Диуретические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Все диуретические средства	Сердечные гликозиды, препараты лития	Повышение токсичности взаимодействующих средств
Гидрохлоротиазид	Амантадин	Уменьшение почечного клиренса и токсичности амантадина
	Колестирамин	Нарушение всасывания гидрохлоротиазида
Фуросемид	Амиодарон	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии
	Ингибиторы АПФ	Потенцирование гипотензивного эффекта
	Нефротоксичные средства	Потенцирование нефротоксичности
	Непрямые антикоагулянты	Уменьшение объема циркулирующей крови и повышение риска тромбоза

лактона развивается сравнительно медленно, выражен весьма умеренно и начинает проявляться спустя 2–5 суток после начала приема. Это связано с особенностями его фармакокинетики и реакцией на альдостерон в клетках-мишенях. Метаболизм и инактивация спиронолактона осуществляется преимущественно в клетках печени. Возрастает риск развития гиперкалиемии при приеме с препаратами калия, калиевыми добавками и калийсберегающими диуретиками, ИАПФ (ацидоз), антагонистами ангиотензина II, блокаторами альдостерона, индометацина, циклоспорина. Салицилаты, индометацин снижают диуретический эффект.

Возможные побочные эффекты. Со стороны ЖКТ: изъязвления и кровотечения. Со стороны ЦНС: атаксия, заторможенность, головокружение, головная боль, сонливость, летаргия, спутанность сознания, мышечный спазм. Со стороны кроветворной системы: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз. Со стороны лабораторных показателей: гиперурикемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, нарушение водно-солевого обмена (гиперкалиемия, гипонатриемия) и кислотно-основного равновесия (метаболический гиперхлоремический ацидоз или алкалоз). Со стороны эндокринной системы: огрубение голоса, у мужчин — гинекомастия (вероятность развития зависит от дозы и длительности лечения, обычно носит обратимый характер и после отмены спиронолактона исчезает, лишь в редких случаях грудная железа остается несколько увеличенной), снижение потенции и эрекции; у женщин — нарушения менструального цикла, дисменорея, аменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, рак молочной железы (связь с приемом препарата не установлена). Со стороны кожных покровов: алопеция, гипертрихоз.

Эплеренон — производное спиронолактона. По сравнению со спиронолактоном менее активен, но обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном — ключевым гормоном РААС, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Эплеренон вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

Показан при хронической сердечной недостаточности в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II ФК по классификации NYHA, при дисфункции ЛЖ (ФВ ≤ 35%). А также при инфаркте миокарда в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда.

Триамтерен и *амилорид* вызывают снижение калийуреза. Их диуретический эффект обусловлен понижением проницаемости апикальной мембраны и угнетением активного транспорта ионов Na^+ внутрь клетки. Это снижает поступление ионов K^+ через базолатеральную мембрану клетки и, соответственно, его секрецию в мочу. Триамтерен и амилорид по сравнению со спиронолактоном всасываются и проявляют свое действие значительно быстрее (при приеме внутрь спустя 2–3 ч). Диуретический эффект этих препаратов значительно уступает тиазидным и петлевым салуретикам (для амилолида он несколько выше, чем для триамтерена). Продолжительность их натрийуретического и калийсберегающего действия составляет 10–12 ч (у амилорида он несколько более продолжителен — до 24 ч). Назначают эти диуретики обычно в несколько приемов (от 2–4 раз в сутки). Триамтерен метаболизируется главным образом в печени, амилорид (в неизмененном виде), так же как и триамтерен, выводится с мочой.

Препараты этой группы представляют определенную клиническую ценность как средства, усиливающие натрийуретическую активность других диуретиков, но главное их достоинство — способность сохранять (препятствовать выведению) эндогенный калий. Поэтому указанные препараты часто применяют в комплексной терапии с другими диуретическими средствами (главным образом с салуретиками) для предупреждения развития гипокалиемиии, особенно в тех случаях, когда сильные диуретические препараты применяются длительно. В связи с этим в последние годы появилось немало комбинированных диуретических средств, где калийсберегающие диуретики сочетаются с тиазидными и петлевыми салуретиками (например, Триампур композитум, Фурезис композитум, Модуретик и др.).

Важнейшими показаниями к применению калийсберегающих диуретиков, кроме уже отмеченных выше, следует считать состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов, отеки сердечного происхождения, асцит, нефротический синдром, гипертоническую болезнь.

Применять препараты этой группы предпочтительно натощак в несколько приемов в первой половине дня.

Комбинированная терапия калийсберегающими диуретиками с веществами, подавляющими образование ренина или ангитензина II (β-адреноблокаторами, ИАПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии.

28.1.6. Диуретики, действующие на все отделы нефрона

Группа включает осмотические диуретики: маннитол (Маннит), карбамида пероксид (Мочевина)

$HOH_2C(CHOH)_4{-}CH_2OH$

Маннитол

$H_2N{-}C({=}O){-}NH_2$

Карбамида пероксид

Препараты этой группы представлены осмотически активными веществами. Диуретический эффект этих препаратов связан со способностью повышать осмотическое давление крови после попадания в системное кровообращение. Они хорошо проникают через эндотелий клубочков в просвет проксимального канальца и поддерживают высокое осмотическое давление в просвете нефрона.

Осмотические диуретики не способны реабсорбироваться и поэтому удерживают воду на всем протяжении канальцевого аппарата нефрона и, что особенно важно, в проксимальном канальце и нисходящей части петли Генле, где вода свободно реабсорбируется через апикальную мембрану эпителиальных клеток. В результате объем мочи значительно увеличивается вместе с экскрецией осмотически активных диуретиков. Соответственно, несколько снижается и реабсорбция ионов Na^+. Возникающий при этом натрийурез значительно ниже, чем водный, что может способствовать развитию гипернатриемии, снижению секреции альдостерона и антидиуретического гормона.

Маннитол и *карбамида пероксид* применяются как дегидратирующие средства при отеке мозга, острых отравлениях химическими веществами, острой застойной глаукоме.

В отличие от карбамида пероксида, маннитол не способен проникать через гистогематические барьеры и поэтому применяется только в/в. В свою очередь, маннитол не вызывает повышения остаточного азота при почечной недостаточности, тогда как при введении карбамида пероксида (особенно в первые часы) отмечается значительный подъем уровня остаточного азота.

Маннитол не метаболизируется. Выводится из организма путем клубочковой фильтрации в течение 30–60 мин после введения. Внутривенное введение карбамида пероксида вызывает усиление диуреза через 15–30 мин, которое достигает максимума спустя 1 ч после введения и длится до 6–10 ч. При энтеральном назначении эффект развивается через 30–40 мин, соответственно несколько смещаются и развитие максимального эффекта, и продолжительность действия (до 14 ч). Выводится карбамида пероксид частично в неизмененном виде, частично инактивируется в печени.

28.1.7. Растительные мочегонные средства

Выраженным мочегонным действием обладают следующие растения и плоды: арбуз, дыня, тыква, сельдерей, петрушка, листья одуванчика, земляника, можжевельник, огурец.

Среди известных лекарственных растений у многих выявлена способность усиливать выделение мочи, поэтому многие из них можно отнести к растительным диуретикам. Однако традиционно используется мочегонное действие лишь некоторых растений. Несмотря на то, что это действие значительно слабее по сравнению с современными синтетическими диуретиками, растительные диуретики имеют свои преимущества.

Лист толокнянки (медвежье ушко) (*Folia Uvae ursi*) содержит флавоноиды, которые увеличивают диурез.

Трава хвоща полевого (*Herba Equiseti*) содержит большое количество кремниевой кислоты (как в свободном виде, так и в виде водорастворимых солей), флавоноиды, алкалоиды и другие вещества. Отвар хвоща полевого оказывает мочегонное, дезинфицирующее и противовоспалительное действие.

Лист брусники (*Folia Vitis idaea*) содержит флавоноиды, гликозиды, в том числе арбутин, органические кислоты и др. Листьям брусники свойственно слабое мочегонное, антисептическое и противовоспалительное действие.

Лист ортосифона тычиночного (почечный чай) (*Folia Orthosiphonis staminei*) содержит гликозиды, саппонины, алкалоиды и др. Обладает слабым мочегонным и противовоспалительным действием. Широко используют при заболеваниях почек и мочевыводящих путей. В отличие от предыдущих препаратов, настой листьев ортосифона не раздражает паренхиму почек и может использоваться при заболеваниях почек.

Кроме упомянутых растений, мочегонное действие выявлено у *травы горицвета весеннего*, *травы эрвы шерстистой*, *почек* и *молодых листьев березы бородавчатой* и др.

28.2. Средства, тормозящие образование мочевых конкрементов и облегчающие их выведение с мочой (уролитические средства)

Уролитические средства — лекарственные средства, растворяющие камни в мочевыводящих путях.

Причиной образования нерастворимых осадков (мочекаменной болезни) могут быть хронические воспалительные процессы в чашечно-лоханочной системе почек, сопровождающиеся снижением pH мочи, а также нарушения обмена гипуровой кислоты, ксантина, цитратов, магния, цинка, марганца, кобальта и неорганического пирофосфата.

В 60% случаев мочекаменной болезни образуются камни смешанного состава (полиминеральные), в 40% случаев — камни одного вида. Среди монокомпонентных камней различают неорганические соединения кальция (70–80%), представленные оксалатами (ведделлит, вевеллит), фосфатами (витлокит, брушит, апатиты) и карбонатом кальция. Реже образуются мочекислые камни (10–15%): урат аммония, урат натрия, дигидрат мочевой кислоты, еще реже (5–10%) — магнийсодержащие камни: ньюберит, струвит и др. Крайне редко образуются белковые камни (0,4–0,6%): цистеиновые, ксантиновые и др.

Мочекаменная болезнь проявляется выделением «песка» и мелких камней с мочой, болезненным мочеиспусканием. При травмировании камнями слизистых оболочек в моче появляется кровь (гематурия), при закупорке мочевыводящих путей развивается резкая острая боль (почечная колика) и нарушается выведение мочи (дизурия).

После хирургического удаления или разрушения камней они почти всегда образуются снова, однако при лечении уратных камней можно предотвратить их образование и рост назначением уролитических средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства для лечения гиперурикурии
— Цитратные смеси: Блемарен
— Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол
Средства для лечения гиперкальциурии
— Дифосфонаты: этидроновая кислота

28.2.1. Средства для лечения гиперурикурии

Цитратные смеси: Блемарен.

Блемарен — комбинированный препарат, содержащий лимонную кислоту, цитрат натрия и бикарбонат калия. При приеме внутрь защелачивает мочу до pH 6,2–6,8.

Показания к применению: наличие уратных камней (размером до 0,5 см) в мочевыводящих путях, состояния нарушенного пуринового обмена (гиперурикемия) при подагре, порфирии и лучевой рентгенотерапии.

Противопоказания: острая сердечная или почечная недостаточность, хронические инфекционные заболевания мочевыводящих путей, вызванные бактериями, расщепляющими мочевину; pH мочи выше 7,0.

Побочные действия: образование фосфатных камней.

Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол.

Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы, тормозящий синтез мочевой кислоты. Всасывается из ЖКТ на 70–90%, приблизительно 90% метаболизируется до оксипуринола, который также ингибирует ксантиноксидазу.

Показания: гиперурикемия, уратный нефроуролитиаз, подагра.

Противопоказания: почечная недостаточность, беременность.

Побочные действия: тошнота, понос, сыпь, лихорадка.

28.2.2. Средства для лечения гиперкальциурии

Дифосфонаты: этидроновая кислота.

Механизм действия: препарат является активным комплексоном. Предотвращает кристаллообразование и рост кристаллов оксалата и фосфата кальция в моче, поддерживает ионы кальция в растворенном состоянии, уменьшает возможность образования нерастворимых соединений кальция с оксалатом, мукополисахаридами и фосфатами, предупреждая тем самым рецидивы образования камней.

Показания: применяют при гиперкальциурии (особенно при ХПН), гипервитаминозе Д, гиперпаратиреозе.

Недостатки: эффективность лечения составляет 60%.

Способ приема: курс лечения необходимо проводить в течение 1 месяца. Экскретируется почками. Вводят в/в 7,5 мг/кг; предварительно разводят в 250 мл физраствора.

Таблица 28.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Аминофиллин (*Aminophullinum*)	Эуфиллин	Таблетки по 0,15 г Ампулы 2,4% — 10 мл, в/в Ампулы 24% — 1 мл, в/м	Внутрь принимают после еды 1–3 раза в день В/в вводят медленно в течение 5 мин В/м вводят глубоко в мышцу (интраглютеально)
Ацетазоламид (*Acetazolamidum*)	Диакарб	Таблетки по 0,25 г	Внутрь 1 раз в день натощак или через день 2–4 дня, затем делают перерыв 2–4 дня
Гидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazidum*)	Гипотиазид Дихлотиазид	Таблетки по 0,025 г и по 0,1 г	Внутрь после еды. Принимают в первой половине дня 2–3 раза в неделю с препаратами, содержащими соли калия
Циклопентиазид (*Cyclopenthiazidum*)	Циклометиазид	Таблетки по 0,0005 г	Внутрь после еды, 1 раз в день (утром)
Хлорталидон (*Chlortalidonum*)	Оксодолин	Таблетки по 0,05 г	Внутрь до еды 1 раз в день (утром)
Клопамид (*Clopamidum*)	Бринальдикс	Таблетки по 0,02 г	Внутрь до еды 1 раз в день (утром)
Фуросемид (*Furosemidum*)	Лазикс	Таблетки по 0,04 г Ампулы по 2 мл 1% р-ра	Внутрь до еды 1 раз в день (утром) Вводят в/в медленно
Буметанид (*Bumetanidum*)	Буфенокс Юринекс	Таблетки по 0,001 г Ампулы 0,025% р-ра по 2 мл	Внутрь утром до еды Вводят в/в медленно (2–3 мин)
Кислота этакриновая (*Acidum etacrinicum*)	Урегит	Таблетки по 0,05 г Ампулы по 0,05 г натриевой соли	Внутрь до еды (обычно с утра) При в/в введении содержимое ампулы растворяют в 10–20 мл изотонического раствора NaCl или глюкозы

Окончание табл. 28.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Спиронолактон (*Spironolactonum*)	Альдактон Верошпирон	Таблетки по 0,025 г	Внутрь 2–4 раза в день
Триамтерен (*Triamterenum*)	Птерофен	Таблетки по 0,05 г	Внутрь после еды
Амилорид (*Amiloridum*)	Амилорид	Таблетки по 0,0025 г	Внутрь
Маннитол (*Mannitolum*)	Маннит	Флаконы 10, 15, 20% — 200, 400 и 500 мл	Вводят в/в струйно или капельно в виде 10–15–20% р-ра
Карбамида пероксид (*Carbamidi peroxidum*)	Мочевина Карбамид	Флаконы 250 и 450 мл по 30, 45, 60 и 90 г очищенного стерильного лиофилизированного препарата мочевины — «Мочевина для инъекций»	Вводят в/в, капельно со скоростью 40–80 капель в мин. Для этого готовят раствор в асептических условиях. Применяют 30% р-р на 10% р-ре глюкозы

ГЛАВА 29

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУСКУЛАТУРУ МАТКИ

Матка (лат. — *uterus*, греч. — ὑστέρα) — непарный гладкомышечный полый орган, расположенный в малом тазу между мочевым пузырем и прямой кишкой. Основные функции матки — принятие оплодотворенной яйцеклетки, питание эмбриона, развитие и вынашивание плода, пока он не созреет для рождения. Масса небеременной матки 50 г, во время беременности происходит интенсивный рост матки, в конце беременности ее масса достигает 1 кг и более. Стенка матки состоит из трех слоев: наружного — серозной (брюшинной) оболочки, среднего — мышечной (миометрия) и внутреннего — слизистой (эндометрия) оболочек.

Мышечные клетки (миоциты) — особый тип клеток, составляющий основную часть мышечной ткани. Миометрий образуется неисчерченным гладким типом миоцитов.

Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется при участии симпатической и парасимпатической иннервации, изменением уровня простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ (расширяющих, расслабляющих шейку матки) и серотонина. В матке обнаружены практически все известные типы рецепторов, при возбуждении которых нейрогенными или гуморальными влияниями, как правило, происходит усиление сокращения тела матки (исключение составляют β_2-адренорецепторы и прогестагеновые рецепторы) (рис. 29.1).

Рис. 29.1. Строение и рецепторный аппарат матки: α_2 — α_2-адренергические рецепторы; β_2 — β_2-адренергические рецепторы; *М-ХР* — мускариновые холинорецепторы; *5НТ₂* — серотониновые рецепторы; *ПР* — прогестагеновые рецепторы

Лекарственные средства, влияющие на мускулатуру матки, могут усиливать или уменьшать сократительную активность и тонус мышечного слоя (миометрия) тела и шейки матки, баланс которых обеспечивает внутриутробное развитие плода (табл. 29.2).

При сокращении миометрия обычно происходит расслабление шейки матки, и наоборот, расслабление тела матки сопровождается сокращением шейки матки. Сократительная активность тела матки может носить ритмический (чередование сокращений и расслаблений) или тонический (постоянное сокращение) характер. Во время беременности, продолжающейся 40 недель (10 «акушерских» месяцев), миометрий под действием гормона прогестерона расслаблен, а миометрий шейки матки сокращен. Это обеспечивает сохранение беременности.

В поздние сроки беременности влияние прогестерона сменяется нарастающим влиянием гормона окситоцина, обеспечивающего регулярные ритмические сокращения тела матки (схватки) и физиологические роды. У впервые рожающих женщин продолжительность родов составляет от 15 до 24 ч, у повторнородящих — в 2 раза меньше. Длительность родов определяется скоростью наступления полного раскрытия шейки матки и зависит от размеров и эластичности тканей родового канала, величины плода и активности маточных сокращений. При опускании головки плода на тазовое дно начинаются сокращения мышц брюшного пресса и диафрагмы (потуги), сила и продолжительность которых может регулироваться женщиной. Эффективные схватки и потуги обеспечивают прорезывание головки плода (головка плода видна в зияющей половой щели как во время потуг, так и во время паузы) и рождение ребенка.

После рождения ребенка и отделения плаценты, сопровождающегося небольшим (до 250 мл) кровотечением, ритмические сокращения тела матки сменяются тоническим сокращением тела, а затем и шейки матки. Это обеспечивает остановку кровотечения и последующее уменьшение размеров (инволюцию) тела матки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, стимулирующие мускулатуру матки

— Средства, стимулирующие ритмические сокращения миометрия: окситоцин, динопрост (Простин $F_{2\alpha}$, Энзапрост-Ф), динопростон (Простин E_2, Препидил), мифепристон (Мифегин, Мифепрекс)

— Средства, стимулирующие тонические сокращения миометрия (утеротонизирующие средства): метилэргометрин (Метилэргобревин)

Средства, расслабляющие мускулатуру матки

— Средства, понижающие сократительную активность миометрия (токолитические средства): гексопреналин (Гинипрал), фенотерол (Партусистен), гидроксипрогестерона капроат (Оксипрогестерона капронат), дидрогестерон (Дюфастон), гонадотропин хорионический

— Средства, понижающие тонус шейки матки: атропин (Атропина сульфат), дротаверин (Но-шпа, Спазмонет)

Противозачаточные средства

— Пероральные эстроген-гестагенные (комбинированные) гормональные контрацептивы: Логест, Силест, Ярина, Джес, Новинет, Регулон, Жанин, Минизистон, Тризистон и др.

— Пероральные гестагенные контрацептивы: Микролют, левоноргестрел (Постинор, Эскапел), мифепристон (Гинепристон), Евра, Норплант

— Контрацептивы со спермицидным действием: Фарматекс, Бенатекс

Заместительная гормонотерапия: Анжелик (Анжелик Микро), Дивина (Индивина), Климонорм, Климодиен, Климен, Клиогест, Трисеквенс, Эстрофем

29.1. Средства, стимулирующие мускулатуру матки

Эти препараты изменяют ритмическую (чередование сокращений и расслаблений) или тоническую (постоянное сокращение) сократительную активность мускулатуры матки. Взаимодействие с другими ЛС см. в табл. 29.1.

29.1.1. Средства, стимулирующие ритмические сокращения миометрия

Эти средства представлены несколькими группами.

Препараты группы окситоцина: окситоцин. Это группа биогенных лекарственных средств, являющихся естественными или синтетическими аналогами гормона задней доли гипофиза — окситоцина.

Окситоцин — это синтетический препарат пептидного гормона, вызывающий мощное специфическое сокращение гладких мыщц матки, стимуляцию родов, а также стимулирующий выделение молока у кормящих женщин.

```
  ┌─ S ────────────────────────────── S ─┐
H—Cys—Tyr—Ile—Gln(NH2)—Asn(NH2)—Cys—Pro—Leu—Gly—NH2
   1    2    3     4         5        6    7    8    9
```

Окситоцин

Механизм действия окситоцина связан с избирательным стимулированием окситоциновых рецепторов (перед родами увеличивается их плотность и возрастает экспрессия), активируется фосфолипаза и образуется инозитолтрифосфат, который увеличивает выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Под действием окситоцина содержание и активность внутриклеточного кальция в миометрии увеличивается несколькими путями. Увеличение концентрации окситоцина приводит к увеличению в матке простагландинов $F_{2\alpha}$ и снижению содержания прогестерона. Окситоцин влияет на внесинаптические α_2-адренорецепторы, сопряженные с сигнальными G_i-белками, при этом угнетается аденилатциклаза и уменьшается образование

цАМФ, связывающего ионы кальция и блокирующего образование актиномиозина. Повышается проницаемость быстрых кальциевых каналов мембран миоцитов, поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму приводит к активации быстрых ионных каналов с выходом из миоцитов калия и натрия. Повышение проницаемости мембран миоцитов для ионов калия приводит к снижению мембранного потенциала и повышению порога возбудимости. При этом происходит активация медленных (L-типа) потенциалзависимых кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума, по которым в цитоплазму миоцита поступают ионы кальция. Возрастание концентрации внутриклеточного кальция приводит к мышечному сокращению.

Беременная матка значительно более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов.

При внутривенном введении эффект окситоцина развивается через 0,5–1 мин, период полувыведения составляет 1–4 мин. Окситоцин не связывается с белками плазмы крови. При внутримышечном введении эффект окситоцина наступает через 1–2 мин и длится 20–30 мин. Метаболизм осуществляется в печени и почках. Окситоцин и его метаболиты экскретируются в основном с желчью. В период беременности в плазме крови, органах-мишенях и плаценте увеличивается содержание окситоциназы, инактивирующей эндогенный и экзогенный окситоцин. Активность окситоциназы может быть снижена назначением хинина.

Основное применение окситоцина — стимуляция родов при слабости родовой деятельности или необходимости досрочного родоразрешения. Для профилактики и лечения маточных кровотечений в послеродовом периоде окситоцин вводится в/м по 10 ЕД сразу после отделения плаценты, затем по 3–5 ЕД 2–3 раза в сутки ежедневно в течение 2–3 дней.

Окситоцин является стимулятором центральных α_2-адренорецепторов, способствующих высвобождению лактотропного гормона передней доли гипофиза (пролактина), а также стимулятором периферических α_2-адренорецепторов мышечно-секреторного аппарата молочной железы. Это приводит к повышению образования грудного молока и его выделению.

Назальный спрей окситоцина, содержащий 40 ЕД в 1 мл, используется для стимуляции выделения молока. За 2–3 мин до кормления препарат впрыскивается в виде аэрозоля в положении сидя по 1 дозе в каждую ноздрю.

Побочные эффекты окситоцина проявляются аллергическими реакциями, бронхоспазмом, резким повышением АД, аритмиями и брадикардией (у матери и у плода). При появлении этих симптомов введение препарата немедленно прекращают.

Окситоцин противопоказан при гиперчувствительности к нему, при узком тазе, рубцах на матке (после перенесенного кесарева сечения, операций на шейке матки), артериальной гипертензии и почечной недостаточности у матери; при неправильном (поперечном или косом) положении или лицевом предлежании плода.

Препараты группы простагландинов: динопрост (Простин $F_{2\alpha}$, Энзапрост-Ф), динопростон (Простин E_2, Препидил).

Простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 являются эйкозаноидами (см. гл. 33 «Противовоспалительные средства»), синтезируемыми из короткоживущего простагландина H_2 под действием мембраносвязанной простагландин Е-синтетазы (9-кеторедуктазы) и оказывающими выраженное стимулирующее влияние на ритмические сокращения и тонус миометрия как небеременных женщин, так и во все сроки беременности.

Механизм действия простагландинов на миометрий связан с повышением выброса из саркоплазматического ретикулума ионов Ca^{2+}, стимулирующих сокращение миометрия. Простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 быстро метаболизируются в сосудах легких, а также в почках, селезенке, жировой ткани и кишечнике. В метаболизме простагландина E_2 путем ω и ω_1-окисления принимает участие цитохром Р-450. Около 97% внутривенной дозы простагландина E_2 исчезает из плазмы через 90 секунд.

Динопрост — синтетический аналог простагландина $F_{2\alpha}$, оказывает выраженное стимулирующее влияние на миометрий. Он вызывает ритмические сокращения тела матки, а также расслабление и сглаживание шейки матки. Используется в основном для искусственных абортов. Аборт развивается в 100% случаев и длится не более 20 ч. Самый серьезный побочный эффект такого использования — это сердечно-сосудистый коллапс, возникающий при попадании даже минимальных количеств препарата в кровь. Другие побочные эффекты — аритмии сердца, колебания АД, бронхоспазм, боли в животе, гипертермия.

Противопоказания: гиперчувствительность, острые воспалительные заболевания, заболевания сердца, легких, почек и печени, язвенный колит.

Динопростон — синтетический аналог простагландина E_2, в 10 раз активнее простагландина $F_{2\alpha}$, менее выраженно влияющий на ЖКТ, не обладающий гипертензивным и бронхоспастическим действием.

Динопростон показан для стимуляции родов при доношенной беременности у женщин с поздними токсикозами беременности и заболеваниями почек, поскольку в отличие от окситоцина он не оказывает антидиуретического эффекта, а наоборот, оказывает натрийуретический эффект. Применяется внутривенное 30-минутное введение препарата в дозе 0,25 мкг/мин, дополняемое для ускорения расширения шейки матки местным применением гелевых форм.

Побочные эффекты: тошнота (67% случаев), повышение температуры тела, поскольку простагландин E_2 является пирогеном (50%), понос (40%), головная боль, озноб с дрожью и гипотензия (по 10%). Признаки передозировки: значительное усиление и учащение сокращений матки. Лечение — прекращение внутривенного введения, удаление геля из влагалища, ингаляции кислорода и внутривенное назначение β-адреностимуляторов.

Препараты группы антигестагенов: мифепристон (Мифегин, Мифепрекс). *Мифепристон* — синтетический стероидный антигестагенный препарат. Блокирует действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов. Повышает сократительную активность миометрия, стимулирует высвобождение ИЛ-8, повышает чувствительность миометрия к простагландинам, отмечен антагонизм к глюкокортикостероидам. Показаниями

для применения являются подготовка и индукция родов. Противопоказания: эклампсия, аномальное положение плода, переношенная беременность, кровянистые выделения во время родов и др.

29.1.2. Средства, стимулирующие тонические сокращения миометрия (утеротонизирующие средства)

К этим средствам относятся ***препараты алкалоидов спорыньи***: метилэргометрин (Метилэргобревин).

Алкалоиды спорыньи вырабатывает грибок *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), инфицирующий зерно пшеницы при росте во влажных условиях. Отравления случайным приемом этих алкалоидов с загрязненным зерном описывали более 2000 лет назад. В средние века эти отравления называли «антоновым огнем» или «пожаром святого Антония», помощи у которого просили при жгучей боли вследствие ишемии, обусловленной спазмом сосудов. Отравление спорыньей (эрготизм) вызывает яркие галлюцинации, прогрессирующее слабоумие, стойкий спазм сосудов конечностей, вызывающий некроз тканей и гангрену; стимуляцию миометрия, которая может являться причиной невынашивания беременности. Часто наблюдаются тошнота, рвота и понос. Лечение заключается в прекращении поступления спорыньи в организм и внутривенной инфузии нитропруссида натрия в течение 24–36 ч.

Алкалоиды спорыньи вызывают стойкое тоническое сокращение миометрия, используются для остановки маточных кровотечений (метроррагий) и для инволюции матки после родов. Кровоостанавливающее действие вызывается механическим сжатием стенок сосудов при сокращении мускулатуры матки. Для ускорения родовой деятельности алкалоиды спорыньи не применяют, поскольку спазм мускулатуры будет вызывать асфиксию плода и препятствовать отделению последа.

Метилэргометрин — полусинтетическое производное природного алкалоида спорыньи, оказывает утеротонизирующее действие, повышает тонус и увеличивает частоту сокращений матки. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,02% раствора и в каплях для приема внутрь 0,25 мг/мл.

Оказывает слабое α-блокирующее действие на периферические сосуды, АД не повышает. Подавляет продукцию пролактина, тормозит секрецию молока. Оказывает успокаивающее действие на ЦНС. Терапевтический эффект проявляется через 30–60 с после внутривенного введения и через 5–10 мин после перорального приема, продолжительность действия 4–6 ч. Взаимодействие с другими группами ЛС см. в табл. 29.1.

CH_2OH, O, H_3C, N, H, NH, N, CH_3

Метилэргометрин

Применяется при маточных кровотечениях, снижении тонуса матки после родов или аборта, п/к, в/м, в/в, а также непосредственно в стенку матки (после кесарева сечения) или в шейку матки (после прерывания беременности), можно принимать внутрь. Разовая доза для приема внутрь составляет 125–250 мг, для введения в/в или п/к 100–200 мг.

Побочные эффекты проявляются головной болью, головокружением, тахикардией, болями в животе, тошнотой, поносом. Противопоказан при беременности и в родах (до отделения последа), при сепсисе, нарушении функций печени, почек, гипертиреозе.

29.2. Средства, расслабляющие мускулатуру матки

29.2.1. Средства, понижающие сократительную активность миометрия (токолитические средства)

Средства, расслабляющие миометрий, уменьшают сократительную активность и/или тонус мускулатуры тела или шейки матки. Они используются с целью сохранения беременности при угрозе выкидыша, при преждевременных родах (в III триместре беременности), во время родов (при дискоординированной родовой деятельности); для прекращения родовой деятельности перед рассечением шейки матки, перед и после операции на беременной матке (кесарево сечение), а также при внутриутробной асфиксии плода.

Стимуляторы β_2-адренорецепторов: гексопреналин (Гинипрал), фенотерол (Партусистен) (см. гл. 9 «Средства, действующие на адренергические синапсы»).

Гексопреналин — селективный агонист β_2-адренорецепторов, обладает выраженным и длительным действием. Применяется при преждевременных родах, а также при осложненной родовой деятельности. Имеет противопоказания к назначению, общие для всех β_2-адреномиметиков: гиперчувствительность, тяжелое маточное кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения слизистой полости матки; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, щитовидной железы, закрытоугольная форма глаукомы.

Побочные действия: легкий тремор (более выраженный на руках), чувство напряжения скелетной мускулатуры, расширение периферических сосудов, головная боль, сердцебиение (при повышенной чувствительности к β-адреностимуляторам); редко — кратковременные мышечные судороги, аллергические реакции, снижение диуреза.

В течение первых дней лечения возможно временное снижение концентрации кальция в плазме. В акушерской практике стимуляторы β_2-адренорецепторов несовместимы с препаратами, содержащими кальций, витамин Е и с алкалоидами спорыньи.

Фенотерол — стимулятор β_2-адренорецепторов. Применяется при угрозе преждевременных родов, при дискоординации сократительной деятель-

ности (сократительной атаксии) и чрезмерном напряжении матки, для расслабления матки при операциях у беременных.

Гестагенные средства: гидроксипрогестерона капроат (Оксипрогестерона капронат), дидрогестерон (Дюфастон), гонадотропин хорионический.

Гидроксипрогестерон выпускается в форме масляного раствора для инъекций, применяется при привычном и угрожающем выкидыше в первой половине беременности, при раке матки и молочной железы. Противопоказан во второй половине беременности. Назначение гидроксипрогестерона сопровождается выраженной тахикардией.

Дидрогестерон применяется при бесплодии, вызванном гестагенной недостаточностью, привычных и угрожающих абортах до 20 недель беременности. Противопоказан при наследственных заболеваниях печени с гипербилирубинемией (синдромы Дабина–Джонсона, Ротора).

Побочные эффекты: кровотечение, головокружение, тошнота, диарея, запор. Индукторы монооксигеназной системы (например, фенобарбитал) могут ускорять биотрансформацию и снижать эффект дидрогестерона.

Гонадотропин хорионический является аналогом естественного гормона передней доли гипофиза — лютеинизирующего гормона (лютропина). Фармакологическое действие хорионического гонадотропина у женщин преимущественно лютеинизирующее, у мужчин — преимущественно стероидогенное (активирует и поддерживает сперматогенез).

Применяется у женщин при бесплодии, связанном с ановуляцией, для «суперовуляции» при осуществлении различных вспомогательных методов репродукции для наступления зачатия (например, при искусственном оплодотворении), при недостаточности желтого тела и для поддержания лютеиновой фазы, при привычном невынашивании беременности и при угрожающем самопроизвольном выкидыше.

Противопоказан при гиперчувствительности, резких аномалиях развития и опухолях половых органов. Побочные эффекты: беспокойство, депрессия, аллергические реакции (редко), боль в области инъекции.

29.2.2. Средства, понижающие тонус шейки матки

Применяются при родах (для ускорения родоразрешения), при диагностических и лечебных манипуляциях в полости матки (для облегчения введения инструментов) и при абортах. Понижают тонус шейки матки и способствуют ее раскрытию во время родового акта. Препараты группы простагландинов — динопрост и динопростон, также используются для снижения тонуса шейки матки атропин и дротаверин.

М-холиноблокаторы. *Атропин* (Атропина сульфат) — см. гл. 8 «Средства, действующие на холинергические синапсы».

Спазмолитики миотропного действия.

Дротаверин (*Но-шпа*, *Спазмонет*) — спазмолитическое миотропное средство, селективный ингибитор фосфодиэстеразы IV типа.

Применяется для купирования спазмов гладкой мускулатуры внутренних органов.

Побочные эффекты: раздражение слизистых оболочек ЖКТ, индивидуальная непереносимость.

Таблица 29.1

Нежелательные реакции при одновременном приеме лекарственных средств, влияющих на мускулатуру матки, с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, влияющие на миометрий	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Окситоцин	Симпатомиметики Катехоламины Ингибиторы МАО	Потенцирование гипертензивного действия (риск внезапного повышения АД)
	Галотан Циклопропан	Потенцирование гипотензивного действия (риск развития коллапса). Ослабление действия окситоцина на миометрий
	β-Адреномиметики Магния сульфат	Ослабление действия окситоцина на миометрий
	Хинидина сульфат	Угнетение активности окситоциназы (усиление всех эффектов окситоцина)
Динопрост	Прогестерон	Уменьшение эффективности и токсичности динопроста
	Фуросемид	Торможение метаболизма и почечной экскреции динопроста (повышение эффективности и риска токсичности)
Метилэргометрин	Сосудосуживающие средства	Усиление сосудосуживающего действия
	Сосудорасширяющие средства	Ослабление сосудорасширяющего действия

Таблица 29.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Окситоцин (*Oxytocinum*)	Окситоцин-Ферейн	Ампулы по 1 мл, содержащие 5 ЕД окситоцина	Препарат вводится капельно в виде раствора из 5 ЕД окситоцина в 500 мл 5% раствора глюкозы совместно с приемом внутрь порошков хинина. Введение начинают с 5–8 капель в минуту с последующим увеличением скорости в зависимости от характера родовой деятельности и частоты сердцебиений плода, но не более

Окончание табл. 29.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			40 капель в минуту. Для возбуждения родоразрешения окситоцин вводится в/м по 0,5–2 ЕД. Инъекции при необходимости повторяют каждые 30–60 мин
Динопрост (*Dinoprostum*)	Простин Энзапрост-Ф	Ампулы по 1 мл 0,5% р-ра	Средства применяются только в специализированных лечебных учреждениях под строгим врачебным контролем. 40 мг динопроста вводят в течение 6–10 мин в околоплодные воды (интраамниотическое введение) во втором триместре беременности на сроке 16–20 недель при расчете по первому дню последней нормальной менструации. Первые 5 мг вводят очень медленно и только при условии, что амниотическая жидкость чистая (не окрашена кровью)
Динопростон (*Dinoprostonum*)	Препидил Простенон Простин E2 Цервипрост	Ампулы по 5 мл 0,5% р-ра Гель для внутриматочного введения по 1 и 2 мг Гель для внутришеечного введения по 0,5 и 1 мг	
Метилэргометрин (*Ergometrinum*)	Метилэргобревин	Флаконы по 10 мл 0,25 мг/мл капли для приема внутрь Таблетки, покрытые оболочкой 0,125 мг Ампулы по 1 мл 0,02% р-ра	Парентерально вводится в дозе 200–500 мкг. Далее принимается внутрь 2–3 раза в сутки по 200–400 мкг за 30–40 мин до еды под строгим врачебным контролем. Пропущенные дозы не принимают вообще, не принимают двойные дозы

29.3. Противозачаточные средства

Контроль рождаемости обеспечивает возможность планирования семьи, позволяет регулировать время наступления беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей. Для контролирования оплодотворения при планировании деторождения и для предупреждения нежелательной беременности используют различные методы стерилизации, в том числе и гормональные противозачаточные средства.

29.3.1. Пероральные эстроген-гестагенные (комбинированные) гормональные многокомпонентные контрацептивы

Пероральные гормональные препараты оказались наиболее эффективными противозачаточными средствами. Эффект их применения основан на фи-

зиологическом действии комбинации эстрогена с гестагеном или одного гестагена. Эстроген вводят для повышения эффективности контрацепции. Совместное применение эстрогена с гестагеном внутрь с контрацептивной целью было впервые предложено А. Пинкусом в 1955 г. В качестве эстрогена используется этинилэстрадиол, гестагенным компонентом является левоноргестрел или норэтистерон, гестоден, норгестимат и др. Уже самые первые гормональные средства обеспечивали надежное предохранение от нежелательной беременности. Беременность, которая может возникать на фоне их применения, связана, как правило, с нарушением режима приема препаратов. Пероральные гормональные средства применяют не только с целью предотвращения нежелательной беременности, но и с лечебной целью при функциональных гормональных нарушениях.

По составу их разделяют на монокомпонентные и многокомпонентные (комбинированные).

Механизм действия пероральных противозачаточных средств основан на подавлении овуляции за счет ингибирования экзогенными гестагенами передней доли гипофиза и угнетения секреции гонадотропного лютеинизирующего гормона (по типу обратной связи), что, в свою очередь, препятствует выходу яйцеклетки из яичника, снижается функция желтого тела, изменяется эндометрий и затрудняется имплантация яйцеклетки. При применении гормональных противозачаточных средств повышается вязкость цервикальной (шеечной) слизи, это тормозит продвижение сперматозоидов по цервикальному каналу, а в случае состоявшегося оплодотворения процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки не происходит в связи с замедлением пролиферации эндометрия и изменением его состояния.

Комбинированные гормональные (эстроген-гестагенные) многокомпонентные контрацептивы делят на группы: монофазные и трехфазные.

Эстроген-гестагенные оральные ***препараты монофазного действия*** разделяют в зависимости от содержания эстрогенов на микродозированные и низкодозированные.

В **микродозированных препаратах** содержание этинилэстрадиола 20 мкг (0,02 мг или 0,00002 г). Микродозированные препараты применяют для контрацепции в подростковом возрасте и у некурящих женщин старше 40 лет.

К ним относятся:

— *Этинилэстрадиол* 20 мкг + *гестоден* 75 мкг, выпускается в виде драже под торговым названием *Логест*, в таблетках, покрытых оболочкой, под названием *Линдинет 20*, *Гестарелла*;

— Этинилэстрадиол 20 мкг + *дросперинон* 3000 мкг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, под названием *Джес*, *Димиа*;

— Этинилэстрадиол 20 мкг + *дезогестрел* 150 мкг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, торговые названия *Новинет*, *Мерсилон*;

— Этинилэстрадиол 20 мкг + *левоноргестрел* 100 мкг в драже под названием *Минизистон 20 фем*;

Низкодозированные в качестве эстрогена содержат 30 мкг (0,03 мг) этинилэстрадиола и используются для контрацепции у практически здоровых женщин репродуктивного возраста:

— Этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг выпускается таблетках, покрытых оболочкой, под торговым названием *Линдинет 30* и в виде драже *Фемоден*;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг в таблетках под торговым названием *Марвелон* и таблетках, покрытых пленочной оболочкой, *Регулон*;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 100 мкг таблетки, покрытые оболочкой, *Ригевидон*;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг выпускается в драже *Микрогенон*;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + дросперинон 3000 мкг выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, под торговым названием *Ярина*. Препараты *Джес Плюс* и *Ярина Плюс* содержат кальция левомефолат 451 мкг, который является биологически активной формой фолата (фолиевой кислоты), предотвращающей риск развития дефекта нервной трубки плода;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + *диеногест* 2000 мкг выпускается в драже под названием *Жанин*, в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, под названием *Бонадэ*, *Силует*;

— Этинилэстрадиол 30 мкг + *хлормадинона ацетат* 2000 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, *Белара*;

— Этинилэстрадиол 35 мкг + *норгестимат* 250 мкг, таблетки *Силест*;

— Этинилэстрадиол 35 мкг + *ципротерона ацетат* 2000 мкг, драже *Диане 35*.

Гормональные контрацептивы обладают антиандрогенными свойствами и благоприятным образом влияют на общее состояние здоровья женского организма. Препараты понижают нежелательное оволосенение, снижается жирность кожи, лицо очищается от прыщей. Применять контрацептивы исключительно в косметических целях не рекомендуется, ибо не всегда они дают именно такой результат.

К препаратам ***трехфазного действия*** относятся комбинированные препараты этинилэстрадиол + левоноргестрел, выпускаемые под торговыми названиями: *Три-регол*, *Тризистон*, *Триквилар* и комбинация этинилэстрадиол + дезогестрел, выпускаемая под торговым наименованием *Три-Мерси*. Для трехфазных препаратов характерно то, что в течение 21 дня приема во время каждого менструального цикла доза гормонов меняется 3 раза в соответствии с естественными концентрациями гормонов этого цикла. Когда гормональная активность яичников относительно невелика, применяют таблетки с низким содержанием гормонов (30 мкг этинилэстрадиола и 50 мкг левоноргестрела). В середине цикла в физиологических условиях наблюдается пик концентрации эстрогенов и рост гестагенной активности, поэтому дозы эстрогена составляет 40 мкг и гестагена 75 мкг. А в третьей фазе цикла увеличивается доза гестагена до 125 мкг. Для удобства приема трехфазные таблетки имеют три разных цвета.

Три-регол — таблетки трех видов, покрытые оболочкой: 6 таблеток розового цвета содержат этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 80 мкг, 5 таблеток белого цвета — этинилэстрадиол 40 мкг + левоноргестрел 75 мкг

и 10 таблеток темно-желтого цвета содержат этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 125 мкг.

Три-регол 21 + 7 — таблетки четырех видов, покрытые оболочкой: таблетки розового цвета содержат этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 50 мкг, таблетки белого цвета — этинилэстрадиол 40 мкг + левоноргестрел 75 мкг и таблетки темно-желтого цвета содержат этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 125 мкг; 7 таблеток (плацебо) красновато-коричневого цвета содержат железа фумарат 76050 мкг.

Препарат *Клайра* содержит эстроген + гестаген, выпускается в таблетках четырех разных цветов: 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-желтого цвета, 1 таблетка содержит эстрадиола валерат, микро 20–3000 мкг; розового цвета эстрадиола валерат, микро 20–2000 мкг + + диеногест, микро 2000 мкг (5 шт. в блистере); бледно-желтого цвета эстрадиола валерат, микро 20–2000 мкг + диеногест, микро 3000 мкг (17 таблеток) и красного цвета эстрадиола валерат, микро 20–1000 мкг (2 таблетки) и 2 таблетки (плацебо) белого цвета. В блистере 28 таблеток с календарем приема, начинают прием в первый день естественного менструального цикла женщины.

29.3.2. Пероральные гестагенные контрацептивы

К ним относят пероральные монокомпонентные препараты «мини–пили», посткоитальные средства, препараты для внутримышечного введения, обеспечивающие пролонгированный контрацептивный эффект, а также препараты для подкожной имплантации.

«Мини–пили» содержат микродозы гестагена, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. В 1 таблетке препарата *Микролют* содержится 0,00003 г (30 мкг) левоноргестрела. Принимают препарат ежедневно в одно и тоже время, опоздание приема препарата на 3 ч может привести к полному исчезновению контрацептивного эффекта. Препарат не требует перерыва в приеме и не оказывает влияния на менструальный цикл, при приеме сохраняются обычные интервалы, продолжительность и обильность менструаций. Полного подавления овуляции не происходит, но противозачаточный эффект достигается.

Средства посткоитальной гормональной контрацепции. Для прерывания нежелательной беременности, при нерегулярной половой жизни или редких половых сношениях, а также в экстренных случаях применяют посткоитальные препараты *левоноргестрел* (Постинор, Эскапел), *Даназол*, *Мифепристон*. Наиболее часто с этой целью применяют *Постинор*, содержащий в одной таблетке 750 мкг левоноргестрела. Используют 1 таблетку в течение 48 ч после нежелательного полового акта и вторую таблетку через 12 ч. Препарат непригоден для регулярного использования, относится к разовой контрацепции и применяется только в экстренных случаях не более двух раз в год. *Мифепристон* (Гинепристон) — синтетическое стероидное антигестагенное средство, используют по показаниям для прерывания маточной беременности на ранних ее сроках (до 42 дней)

и экстренной (посткоитальной) контрацепции в течение 72 ч после незащищенного полового акта, или если примененный ранее способ контрацепции не может считаться надежным (таблетки 10 мг). *Даназол* — синтетический андроген, полученный из этистерона, помимо контрацепции также применяют при эндометриозе с сопутствующим бесплодием, при доброкачественных новообразованиях молочной железы (в том числе фиброзно-кистозной мастопатии), первичной меноррагии, предменструальном синдроме.

Препараты пролонгированного действия. *Медроксипрогестерон* (Депо-Провера) ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом, предотвращает созревание фолликула и овуляцию, снижает риск воспалительных заболеваний половых органов. Препарат применяют для контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста и как противоопухолевый препарат. Препарат хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами считают отсутствие менструаций (аменорея) и увеличение массы тела.

Препараты-имплантаты, вживляемые на несколько лет под кожу (*Норплант*). Имплантируют под кожу внутренней области плеча 6 капсул норпланта, содержащего в качестве действующего вещества левоноргестрел. Длительность эффекта 5 лет. После удаления капсул или истечения срока действия контрацептивный эффект быстро исчезает, беременность наступает в течение следующего месяца.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС). Этинилэстрадиол 600 мкг + норэлгестромина 6 мг (Евра). Безопасность и эффективность ТТС *Евра* установлены только для женщин от 18 до 45 лет. Контрацепцию с помощью ТТС Евра начинают в первый день менструации. Каждую использованную ТТС удаляют и сразу же заменяют новой в один и тот же день недели на 8-й и 15-й дни менструального цикла (2-я и 3-я неделя). Целевые значения концентрации норэлгестромина и этинилэстрадиола поддерживаются на протяжении 10 дней аппликации ТТС, то есть клиническая эффективность ТТС может сохраняться, даже если женщина проведет очередную замену ТТС на 2 полных дня позже намеченного семидневного срока.

Внутриматочная терапевтическая система, обьединяющая в себе два метода контрацепции (внутриматочную спираль и гормональный контрацептив), — *Мирена*, обеспечивает контролируемую диффузию гестагена в течение 5 лет постоянно, по 0,00002 г (20 мкг)/сутки. Содержащийся в препарате левоноргестрел (52 мг) оказывает местное гестагенное действие, благоприятно действует на течение менструации: снижает обильность, болезненость и предотвращает пролиферативные изменения в эндометрии и возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза.

У женщин, принимаюших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), предотвращается беременность, уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, снижается риск железодефицитной анемии. Препараты благоприятно воздействуют на липидный обмен, повышая концентрацию ЛПВП, а концентрацию холестерина и ЛПНП снижают. КОК, обладающие антиандрогенным действием,

используют для лечения акне (угревой сыпи), себореи (перхоти) и др. Некоторые комбинации снижают риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Гормональные (стероидные) противозачаточные средства способны вызывать отрицательные эффекты, которые проявляются примерно у 30% женщин: нарушение менструального цикла, изменение консистенции цервикальной слизи (она становиться вязкой, плотной), происходят изменения функции половых желез, наблюдается снижение полового влечения и возникают кровотечения, гипертрофия шейки матки, тромбоэмболия и полипы. Очень часто при применении гормональных контрацептивов повышается АД. На фоне их приема могут возникать: гипертензия, застой желчи в печени, гломерулонефрит, панкреатит, сахарный диабет, повышение массы тела, тошнота, рвота, метеоризм, задержка натрия и воды, слабость. Следовательно, гормональная профилактика беременности небезразлична для организма женщины. Поэтому метод гормональной контрацепции должен осуществляется только под строгим врачебным контролем с учетом особенностей организма каждой женщины, применяющей противозачаточные гормональные средства. После прекращения приема пероральных гормональных контрацептивов способность к нормальному зачатию восстанавливается через полгода.

29.3.3. Контрацептивы со спермицидным действием

Вагинальные контрацептивы со спермицидным действием: *Фарматекс* вагинальные капсулы (6 шт.), таблетки (12 шт.), суппозитории (в упаковке 5 шт.) и крем в алюминиевых тубах с дозатором 100 г; *Бенатекс* суппозитории вагинальные. В качестве действующего вещества препараты содержат *бензалкония хлорид* 50% водный раствор. Спермицидное действие обусловлено способностью разрушать мембраны сперматозоидов (сначала жгутиков, затем головок), что приводит к невозможности оплодотворения яйцеклетки. Эффект развивается сразу после введения во влагалище. Не влияет на нормальную микрофлору влагалища и гормональный цикл. Бензалкония хлорид не всасывается слизистой оболочкой влагалища и не выделяется с грудным молоком. Удаляется простым промыванием водой или вместе с нормальными физиологическими выделениями.

29.4. Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия применяется для профилактики и лечения климактерических нарушений при угасании функции яичников и снижении выработки естественных женских половых гормонов.

С этой целью используют комбинированные препараты, содержащие эстрогены и гестагены: *Анжелик* (*Анжелик Микро*), *Дивина* (*Индивина*), *Климонорм*, *Климодиен*, *Климен*, *Клиогест*, *Трисеквенс*, *Эстрофем* и др. При применении данных препаратов восполняется дефицит натуральных

половых гормонов в организме женщины и ослабевают симптомы, характерные в период климакса (приливы, потливость, усталость, бессонница, раздражительность, ухудшение памяти и внимания, депрессия и др.). Кроме того, применение гормонозаместительной терапии предупреждает потерю костной массы, оказывает профилактическое действие в отношении возникновения остеопороза, гиперплазии эндометрия и атеросклероза, а также уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, раковых опухолей матки и яичников. Длительность курса заместительной терапии вариабельна и зависит от характера проявлений менопаузного симптомокомплекса. При применении гормонозамещающих препаратов иногда наблюдаются побочные проявления в виде изменения массы тела, нагрубания молочных желез, головной боли, тошноты, нарушений функции желудка.

Трисеквенс содержит 17β-эстрадиол, биологически идентичный человеческому эстрогену, вырабатываемому яичниками, и норэтистерона ацетат. Препарат вызывает имитацию естественного менструального цикла и регулярное отторжение эндометрия. Во время начальной эстрогенной фазы он стимулирует эндометрий, а затем в течение последующих 10 дней добавляется небольшая доза гестагена (норэтистерона ацетата) для трансформации эндометрия в секреторную фазу. Добавление гестагена защищает эндометрий от вызываемой эстрогеном гиперплазии. В менструальную фазу цикла доза эстрогена уменьшается. Повышается сексуальная активность женщины, устраняется сухость во влагалище. Трисеквенс снижает уровень общего холестерина в сыворотке крови, предупреждает потерю костной массы и устраняет уродинамические нарушения в постменопаузе.

Эстрадиола гемигидрат 1 мг (0,5 мг) + дроспиренон 2 мг (0,25 мг), выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, под торговым названием *Анжелик* (Анжелик Микро). В состав препарата входит производное спиронолактона — дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы, предупреждает потерю костной массы и снижает риск переломов.

Тиболон (Ливиал) — гонадомиметик с эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью. Применяют препарат во время менопаузы (естественной или хирургической) и для профилактики остеопороза при эстрогенной недостаточности. Противопоказаниями являются гиперчувствительность, гормонозависимые опухоли (или подозрение на них).

При применении гормонозаместительной терапии улучшается качество жизни женщины в климактерический период, отодвигаются процессы ее быстрого старения и возрастает продолжительность жизни.

ГЛАВА 30

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта характеризуются комплексом постоянных или периодически возникающих симптомов, имеющих определенную зависимость от экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Наиболее распространенными заболеваниями являются: язвенная болезнь, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Средства, влияющие на аппетит

- Средства, стимулирующие аппетит: горечи — корневища аира, корень одуванчика, настойка полыни горькой
- Средства, снижающие аппетит (анорексигенные) и применяемые для лечения ожирения: сибутрамин + целлюлоза (Редуксин), орлистат (Ксеникал)

Рвотные и противорвотные средства

- Производное морфина (полусинтетический алкалоид): апоморфина гидрохлорид
- Блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов: метоклопрамид (Реглан, Церукал), домперидон (Мотилиум)
- Блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов: ондансетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил)
- Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов: меклозин (Бонин)
- Блокаторы М-холинорецепторов: скополамин (Аэрон)

Антацидные препараты и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)

- Антацидные средства:
  - Всасывающиеся антацидные средства: натрия гидрокарбонат, кальция карбонат
  - Невсасывающиеся антацидные средства: алюминия гидроокись + магния гидроксид (Маалокс), алюминия гидроокись + магния гидроксид + бензокаин (Алмагель А), альгиновая кислота + кальция карбонат + натрия гидрокарбонат (Гевискон), алюминия фосфат (Фосфалюгель), гидроталцит (Рутацид), кальция карбонат + магния карбонат (Ренни), магния алюмосиликат (Гелусил)
- Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов: ранитидин (Зантак), фамотидин (Квамател)

- Ингибиторы протонного насоса: лансопразол, омепразол (Лосек, Омез), пантопразол (Контролок, Нольпаза), рабепразол (Париет), эзомепразол (Нексиум)
- М-холиноблокаторы:
  - Селективные M_1-холиноблокаторы: пирензепин (Гастроцепин)
  - Неселективные М-холиноблокаторы: атропин, метацин, платифиллин (см. гл. 8 «Средства, действующие на холинергические синапсы»)

Гастропротекторы

- Средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка: мизопростол (Сайтотек)
- Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка: сукральфат (Вентер), висмута субнитрата комбинации (Викалин, Викаир), висмута трикалия дицитрат (Де-нол)

Средства, применяемые при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы

- Гепатопротекторы:
  - Ингибиторы перекисного окисления липидов: тиоктовая кислота (Берлитион)
  - ЛС, улучшающие печеночный метаболизм: адеметионин (Гептрал), эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Н)
  - Препараты растительного происхождения: расторопши пятнистой плодов экстракт (Карсил, Силимарин, Легалон), экстракт листьев артишока (Хофитол)
  - Препараты желчных кислот: урсодезоксихолевая кислота (Урсосан, Урсофальк)
- Желчегонные средства:
  - Холеретики: Аллохол, Холензим, Лиобил, гидроксиметилникотинамид (Никодин), осалмид (Оксафенамид), барбарис обыкновенный, бессмертник песчаный (Фламин), кукурузные рыльца, пижма обыкновенная (Танацехол), плоды шиповника (Холосас)
  - Гидрохолеретики: натрия салицилат, минеральные воды («Ессентуки» № 4, 17, 20, «Ижевская», «Нарзан» и т. д.)
  - Холекинетики: магния сульфат, сорбитол, препараты барбариса (берберина бисульфат)
  - Холелитики (холеспазмолитики): атропин, препараты экстракта белладонны (Бесалол, Белластезин, Беллалгин), платифиллин, метоциния йодид (Метацин), папаверин, дротаверин (Но-шпа), аминофиллин (Эуфиллин), мебеверин (Дюспаталин), гимекромон (Одестон)
- Холелитолитические средства: хенодезоксихолевая кислота (Хенофальк), урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк)
- Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы:

- Ферментные препараты, содержащие желчь и экстракты слизистой оболочки желудка: Фестал, Энзистал
- Ферментные препараты, не содержащие желчь: Панкреатин, Мезим форте, Панзинорм, Креон

Слабительные средства

— Средства, вызывающие раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника:
  - Антрагликозиды: корень ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны (Сеннозиды А и В)
  - Осмотические слабительные: лактулоза (Дюфалак), макрогол (Форлакс, Фортранс)
  - Солевые слабительные: натрия пикосульфат (Гутталакс), магния сульфат, соль карловарская
  - Синтетические слабительные: Бисакодил

— Средства, способствующие продвижение каловых масс по кишечнику: подорожника овального семян оболочка (Мукофальк), пшеничные отруби

— Агонисты серотониновых рецепторов: прукалоприд (Резолор)

Антидиарейные средства:

— Препараты, угнетающие перистальтику кишечника: лоперамид (Имодиум)

— Адсорбирующие препараты: активированный уголь, смектит диоктаэдрический (Смекта, Неосмектин)

Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника: Бифидумбактерин, Бификол, Лактобактерин, Бактисубтил, Биоспорин, Гастрофарм

Основные препараты по теме приведены в табл. 30.2.

30.1. Средства, влияющие на аппетит

Аппетит и чувство голода определяются активностью центра голода и центра насыщения, расположенных в гипоталамусе. Активность нейронов в центре голода контролируется норадренергическими нейронами, в центре насыщения — серотонинергическими. Стимуляция норадренергической передачи в головном мозге приводит к угнетению центра голода, а стимуляция серотонинергической передачи активирует центр насыщения.

30.1.1. Средства, стимулирующие аппетит

Корневища аира, *корень одуванчика*, *настойка полыни горькой* являются *горечами* — средствами растительного происхождения, содержащими гликозиды горького вкуса.

Механизм действия горечей был изучен академиком И.П. Павловым. Он показал, что усиление секреции пищеварительных желез развивается при раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки по-

лости рта. Действие горечей проявляется только на фоне приема пищи — непосредственно перед приемом пищи или во время еды. Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15–20 мин до еды. Под влиянием горечей усиливается также моторика желудка.

Горечи применяют при гипоацидных и хронических атрофических гастритах, анорексии на почве нервных заболеваний, после оперативных вмешательств и т. п. Противопоказаны горечи при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите.

Стимулируют аппетит также некоторые лекарственные препараты, влияющие на ЦНС (хлорпромазин, амитриптилин, лития карбонат и др.), анаболические стероиды.

30.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные) и применяемые для лечения ожирения

Сибутрамин стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и таким образом угнетает центр голода и стимулирует центр насыщения. Фармакокинетика: после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%. При первичном прохождении через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 с образованием двух активных метаболитов — монодесметилсибутрамина (М1) и дидесметилсибутрамина (М2). Связь с белками составляет 97% (сибутрамин) и 94% (М1 и М2). Равновесная (стационарная) концентрация C_{ss} активных метаболитов в плазме крови достигается в течение 4 дней после начала применения и примерно в 2 раза превышает концентрацию в плазме крови после приема разовой дозы. $T_{1/2}$ сибутрамина — 1,1 ч, М1 — 14 ч, М2 — 16 ч. Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками. Из побочных действий отмечаются повышение АД, тахикардия, головная боль, запор, повышенное потоотделение и др. Особые указания: лечение сибутрамином должно осуществляться в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. *Редуксин* — комбинированный препарат для лечения ожирения, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами (сибутрамин и целлюлоза микрокристаллическая). Целлюлоза является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, связывает и выводит из организма различные микроорганизмы.

Орлистат показан для лечения ожирения в сочетании с гипокалорийной диетой для пациентов с ожирением при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м^2 или ≥ 27 кг/м^2 при наличии других факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия). Степень ожирения оценивается по формуле ИМТ = M/P^2, где М — масса тела в килограммах, Р — рост в метрах. Механизм действия (рис. 30.1): ингиби-

Рис. 30.1. Механизм действия препарата Орлистат

рующее влияние на желудочно-кишечные липазы за счет образования ковалентной связи с активным радикалом серина желудочной и панкреатической липаз. Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. В результате этого непереваренные жиры не абсорбируются и не создают дефицит калорий.

Побочные действия: маслянистые выделения из прямой кишки, жирный/маслянистый стул. Особые указания: не применяется при наличии синдрома хронической мальабсорбции и холестаза.

30.2. Рвотные и противорвотные средства

Рвота — это защитный акт, направленный на освобождение желудка от раздражающих и токсических веществ. Рвота возникает при возбуждении рвотного центра в продолговатом мозге. Возбуждение рвотного центра может возникать при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки и слизистой оболочки желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции хеморецепторов триггерной (пусковой) зоны, расположенной на дне IV желудочка. В рвотном центре отмечают высокую плотность M_1-холинорецепторов; в триггерной зоне — D_2- и 5-HT_3-рецепторов; в вестибулярных ядрах — M_1-холинорецепторов и H_1-гистаминовых рецепторов; в висцеральных афферентах, возбуждаемых стимулами от глотки и желудка, высока плотность 5-HT_3-рецепторов.

На рис. 30.2 представлены группы препаратов, участвующих в регуляции рвотного центра:

— Производное морфина (полусинтетический алкалоид): апоморфина гидрохлорид;

— Блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов: метоклопрамид (Реглан, Церукал), домперидон (Мотилиум);

— Блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов: ондансетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил);

— Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов: меклозин (Бонин);

— Блокаторы М-холинорецепторов: скополамин (Аэрон).

Апоморфина гидрохлорид — рвотное средство, полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Апоморфин оказывает выраженное стимулирующее влияние на дофаминовые D_2-рецепторы триггерной зоны. После

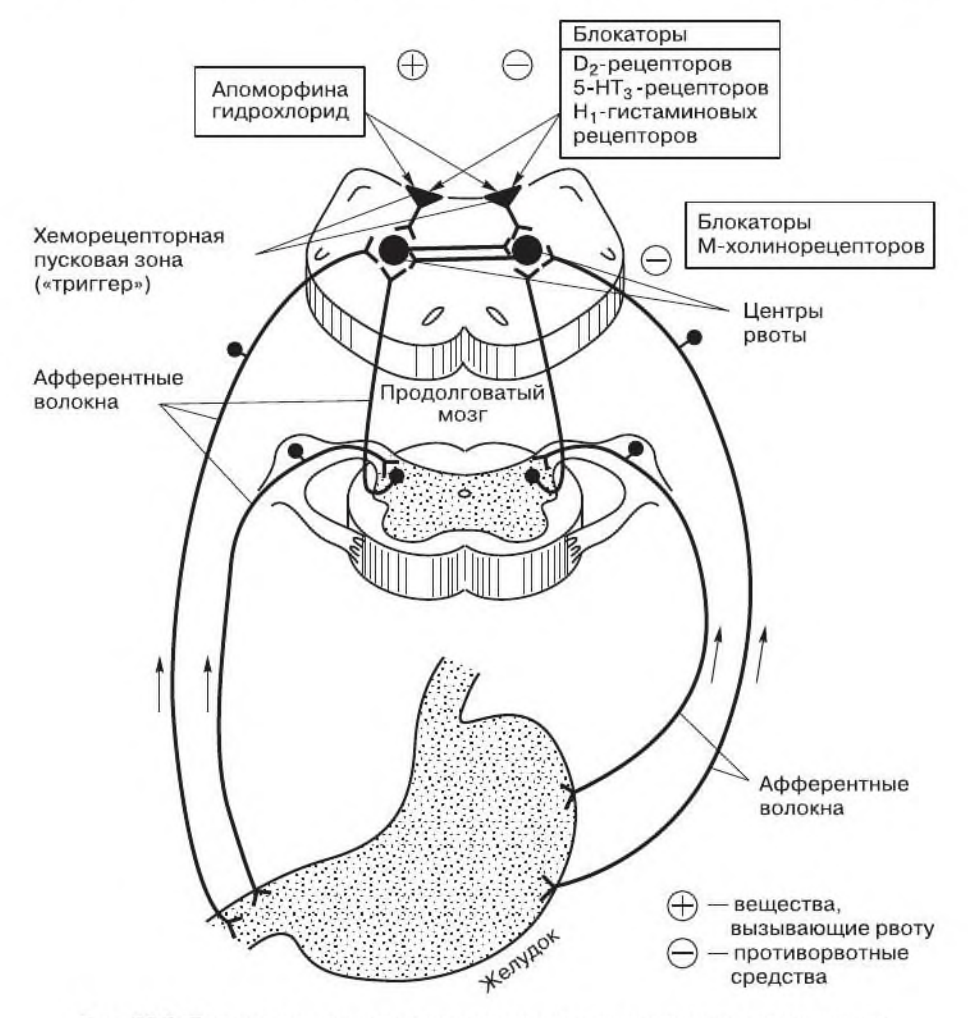


Рис. 30.2. Группы препаратов, участвующих в регуляции рвотного центра

подкожного введения апоморфин быстро проникает в мозг. Рвота развивается через 5–10 мин. Метаболизируется в печени, выводится почками.

$\cdot HCl \cdot {}^3/_4H_2O$

Апоморфина гидрохлорид

Применяется при острых отравлениях, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма. Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, открытые формы туберкулеза легких, легочные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органические заболевания ЦНС.

В качестве рвотных средств используются также механические раздражители (например, введение пальца в глотку) или раздражающие растворы (солевой раствор) в качестве средств неотложной терапии для освобождения желудка от токсического агента. Эту процедуру проводят при отсутствии эрозии ЖКТ и невозможности промывания желудка.

Метоклопрамид проникает через ГЭБ, блокирует дофаминовые D_2-рецепторы и серотониновые 5-HT_3-рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Оказывает центральное противорвотное действие, успокаивает икоту, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулирует моторику желудка, снижает тонус пилорического сфинктера (прокинетическое действие). Фармакокинетика: биодоступность 40–100%, метаболизируется в почках и печени.

Показания: тошнота, рвота, связанная с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков), рвота беременных. Препарат также применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Применяется внутрь, в тяжелых случаях парентерально. Начало эффекта через 5–15 мин.

Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, перфорация желудка или кишечника, дискинезия мышц тела (вследствие лечения нейролептиками), кормление грудью. Побочные эффекты: диарея, метеоризм, гиперпролактинемия, аменорея, гинекомастия.

Метоклопрамид

Ондансетрон

Домперидон — селективный блокатор дофаминовых D_2-рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие. В отличие от метоклопрамида плохо проникает через ГЭБ и не вызывает типичных для последнего центральных побочных эффектов.

Показания: диспептический синдром, тошнота и рвота различного происхождения (функциональная, органическая, вследствие инфекции, нарушения диеты, рентгенотерапии, лекарственной терапии, особенно антипаркинсоническими дофаминергическими средствами). Как гастрокинетик применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Противопоказания: гиперчувствительность, желудочно-кишечное кровотечение, возраст до 5 лет. Побочные действия: гинекомастия, галакторея, аллергические реакции.

Ондансетрон, *гранисетрон*, *трописетрон* относятся к числу противорвотных средств, созданных в последнее время. Они блокируют центральные и периферические серотониновые 5-HT_3-рецепторы, предупреждают и устраняют рвоту, связанную с химио- и лучевой терапией злокачественных новообразований.

Противопоказания: гиперчувствительность, I триместр беременности, кормление грудью. Побочные действия: головная боль, запор, головокружение, ощущение жара и прилива крови.

В отличие от метоклопрамида блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов не вызывают эндокринных изменений и нарушений двигательной активности.

Меклозин — блокатор центральных H_1-гистаминовых рецепторов, устраняет рвоту, вызванную морской и воздушной болезнью, а также лучевой терапией. Эффект развивается быстро и продолжается около 24 ч.

Аэрон — смесь камфарнокислых солей алкалоидов скополамина и гиосциамина, оказывающих центральное и периферическое М-холиноблокирующее действие. Применяется для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, внезапных приступов головокружения.

Противопоказан при глаукоме. При употреблении возможно возникновение жажды, сухости во рту и горле.

30.3. Антацидные препараты и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)

Нарушение целостности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникает под воздействием желудочного сока в результате нарушения равновесия между агрессивной соляной кислотой и нейтрализующей ее слизью. Повреждение слизистой оболочки может быть также в результате воздействия бактерий *Helicobacter pylori*, средой обитания которой является выходной отдел желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Для устранения (ослабления) влияния агрессивных факторов со-

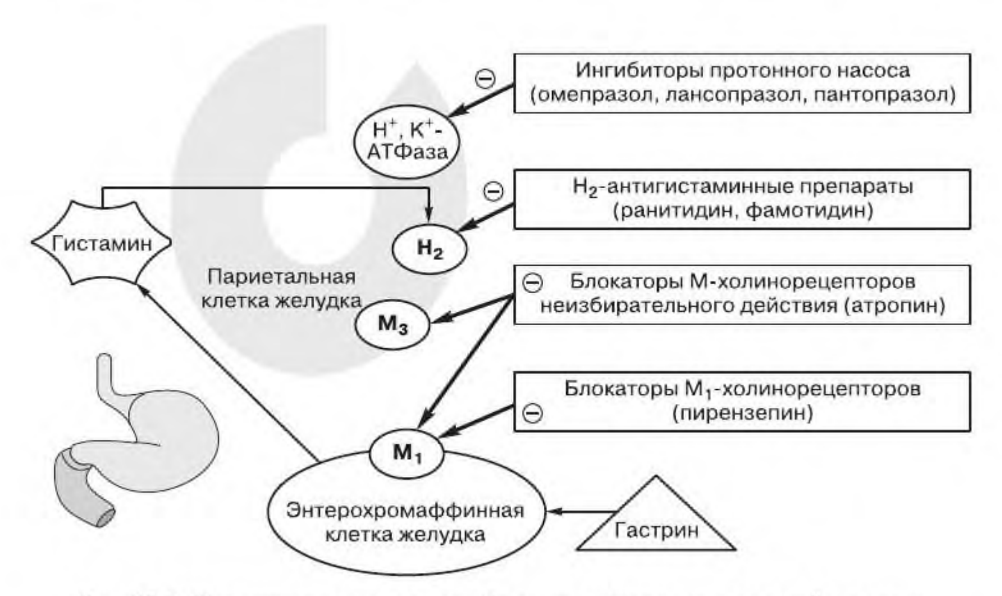


Рис. 30.3. Локализация средств, ослабляющих образование соляной кислоты

ляной кислоты, защиты слизистой оболочки, борьбы с *Helicobacter pylori* применяются нижеописанные группы лекарственных препаратов, которые представлены на рис. 30.3.

30.3.1. Антацидные средства

Антацидные средства (греч. *anti* — против, лат. *acidum* — кислота) — ЛС, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. Имеются следующие группы антацидных средств:

- Всасывающиеся антацидные средства: натрия гидрокарбонат, кальция карбонат.
- Невсасывающиеся антацидные средства: алюминия гидроокись + магния гидроксид (Маалокс), алюминия гидроокись + магния гидроксид + бензокаин (Алмагель А), альгиновая кислота + кальция карбонат + натрия гидрокарбонат (Гевискон), алюминия фосфат (Фосфалюгель), гидроталцит (Рутацид), кальция карбонат + магния карбонат (Ренни), магния алюмосиликат (Гелусил).

Всасывающиеся антациды нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка. Они оказывают кратковременный эффект (30–60 мин), что связано с быстрой эвакуацией из желудка, ранее применялись для купирования боли и изжоги в период обострения язвенной болезни. Однако эта группа препаратов в клинической практике не используется из-за кратковременности действия и развития большого количества побочных эффектов (алкалоз, молочно-щелочной синдром, задержка натрия и развитие отеков). При применении всасывающихся антацидов после первоначального нейтрализующего эффекта наблюдается повторное повышение секреции соляной кислоты.

Эффект невсасывающихся антацидов развивается медленнее, но они оказывают более продолжительное действие (обладают пролонгированным действием), лишены серьезных побочных эффектов. В связи с этим препараты этой группы получили большее распространение в клинической практике.

Механизм действия антацидных средств заключается главным образом в химической нейтрализации соляной кислоты, содержащейся в желудочном соке и повышении pH в желудке. Одним из механизмов действия антацидов является также адсорбция пепсина и соляной кислоты. При повышении pH пепсиноген не превращается в пепсин. Следовательно, антациды снижают протеолитическую активность желудочного сока.

Невсасывающиеся антацидные препараты обладают обволакивающим действием вследствие способности к связыванию лизолецитина и желчных кислот. Также они оказывают цитопротекторное действие за счет стимулирования синтеза гликопротеинов слизи. Эффективность антацидов оценивают по количеству миллиэквивалентов соляной кислоты, нейтрализуемых стандартной дозой препарата. Это 1 г твердой и 5 мл жидкой лекарственной формы, способной поддерживать содержимое желудка при pH 3,5–5 в течение 15–30 мин.

Показания: лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагитов, гастритов с повышенной секрецией соляной кислоты, профилактика желудочно-кишечных кровотечений после длительного приема НПВС и глюкокортикоидов и т. д.

Побочные действия: натрия гидрокарбонат — задержка натрия и воды; кальция карбонат — гиперкальциемия и запоры; магния оксид — послабление стула; алюминия гидроокись — запоры, связывание фосфатов.

Противопоказания: хроническая почечная недостаточность.

Особые указания по дозированию: принимать через 1–3 ч после еды. В течение 30 мин после приема антацида не принимать жидкостей. Таблетки следует разжевывать. При выраженных «голодных болях» принимать сразу после еды.

30.3.2. Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов — ЛС, конкурентно блокирующие индуцированное гистамином высвобождение кислоты париетальными клетками. Они оказывают выраженное антисекреторное действие — снижают базальную (в покое, вне приема пищи) секрецию соляной кислоты, уменьшают выделение кислоты в ночное время, тормозят выработку пепсина. Подавление секреции кислоты и продолжительность антисекреторного воздействия выражены менее, чем при использовании ингибиторов протонной помпы, поскольку ингибируется лишь гистаминовый компонент.

Показания: хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, синдром Золлингера–Эллисона, симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные действия: головная боль, депрессия, диарея, ухудшение выделительной функции печени, миалгия, гинекомастия, уменьшение вса-

сывания витамина B_{12}. При применении препаратов последних поколений вероятность развития побочных эффектов снижается.

Противопоказания: печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, кормление грудью, детский возраст.

Лечение *ранитидином* может маскировать симптомы, связанные с карциномой желудка, поэтому перед началом лечения необходимо исключить наличие злокачественного новообразования. *Фамотидин* является блокатором H_2-гистаминовых рецепторов 3-го поколения. Препарат подавляет стимулированную гистамином, гастрином и ацетилхолином продукцию соляной кислоты. Фамотидин, как и все H_2-гистаминовые блокаторы, нежелательно резко отменять, так как это может вызвать «синдром рикошета» (реакция организма, возникающая при прекращении или снижении приема лекарственного средства и проявляющаяся ухудшением состояния пациента).

30.3.3. Ингибиторы протонного насоса

Механизм действия: ингибиторы протонного насоса (ИПН) (или протонной помпы) являются замещенными производными бензимидазола. Являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где при кислом pH происходит их превра-

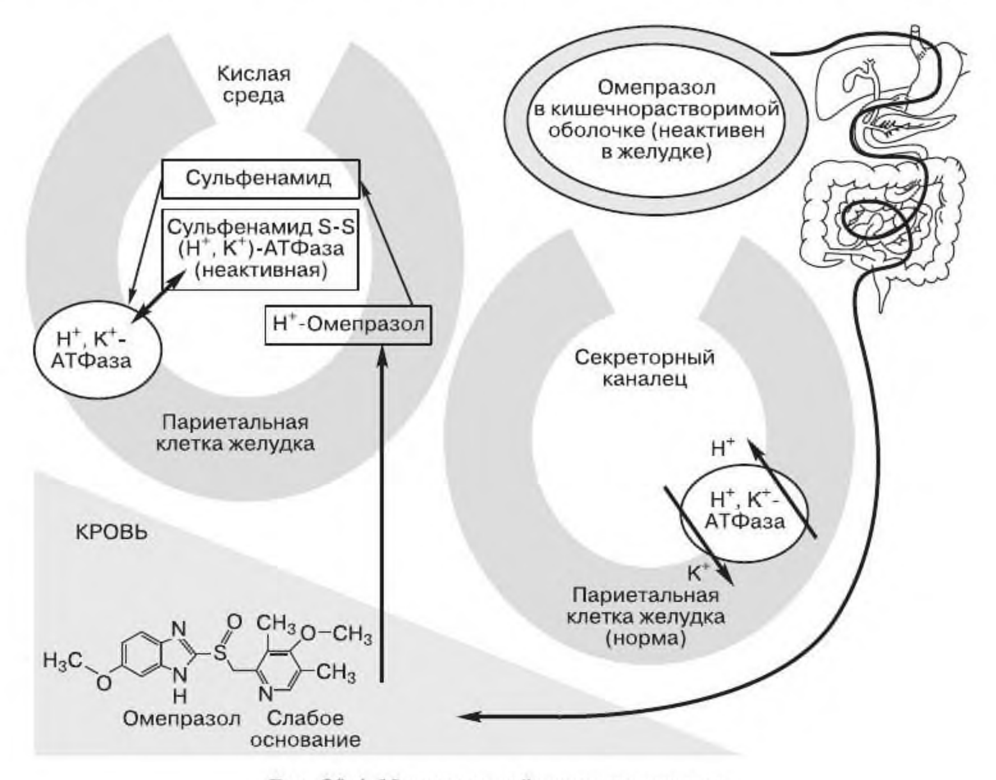


Рис. 30.4. Механизм действия омепразола

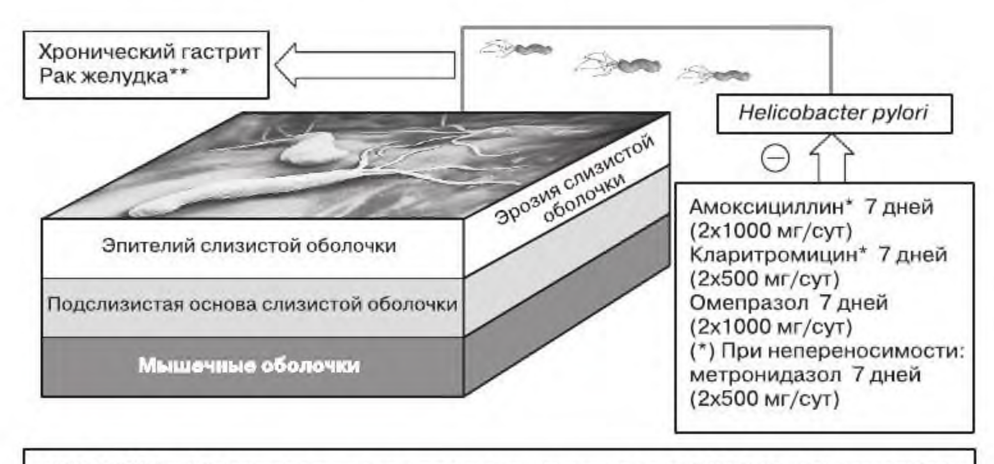


Рис. 30.5. Комбинированные схемы для эрадикации *Helicobacter pylori*

щение в тетрациклический сульфенамид. Сульфенамид не проходит через клеточные мембраны и поэтому накапливается в канальцах париетальных клеток. Далее он ковалентно с помощью дисульфидных связей связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию фермента H^+, K^+-АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Фермент H^+, K^+-АТФаза осуществляет перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка. Соответственно, ингибирование этого фермента приводит к угнетению секреции кислоты (рис. 30.4). ИПН действуют дольше блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов, их применяют 1 раз в сутки. Продолжительность действия связана с необратимым ингибированием протонного насоса и со скоростью обновления фермента (50% молекул H^+, K^+-АТФазы обновляется у человека в течение 30–48 ч).

Показания: язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в составе комбинированных схем для эрадикации *Helicobacter pylori* (рис. 30.5), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера–Эллисона.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский возраст.

Побочные действия: тошнота, диарея, головная боль, головокружение, кожная сыпь и т. д.

30.3.4. М-холиноблокаторы

Включают в себя две группы препаратов:

- Селективные M_1-холиноблокаторы: пирензепин (Гастроцепин).
- Неселективные М-холиноблокаторы: атропин, метацин, платифиллин (см. гл. 8 «Средства, действующие на холинергические синапсы»).

Пирензепин обладает противоязвенным, гастропротективным действием. Препарат избирательно блокирует M_1-холинорецепторы. Цитопротективное действие связано с улучшением микроциркуляции в слизистой желудка и подавлением интрагастрального протеолиза (процесс ферментативного разложения белков). Применение препарата: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение из эрозий и изъязвлений в верхних отделах ЖКТ. Побочные эффекты проявляются сухостью во рту, спазмом аккомодации, диареей.

30.4. Гастропротекторы

Гастропротекторы — средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока. Защитное действие осуществляется за счет активации естественных механизмов защиты слизистой оболочки или образования защитного барьера в области эрозии и язвы. Представлены двумя группами препаратов.

30.4.1. Средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E_1. Стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов, кроме того снижает секрецию HCl. Мизопростол связывается с рецепторами простагландинов париетальных клеток, угнетает секрецию HCl, уменьшает продукцию пепсина. Период полувыведения 0,3 ч, он быстро метаболизируется во время первого прохождения и превращается в мизопростоловую кислоту. Эффект развивается через 30 мин после приема внутрь и продолжается не менее 3–6 ч.

Показания: эрозии ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на фоне терапии ЛС, в том числе НПВС, гастропатия (профилактика и лечение).

Противопоказания: нарушение функции печени, беременность, лактация, артериальная гипотензия, детский и юношеский возраст (до 18 лет), повышенная чувствительность к простагландинам. Побочные действия: диарея, абдоминальные спазмы, сокращение матки, нарушение менструального цикла, постклимактерическое кровотечение.

Мизопростол

Простагландин E_1

30.4.2. Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка

Сукральфат — основная алюминиевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной слизистой оболочки сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы. Защитная пленка удерживается на поверхности дефекта слизистой около 6 ч. Назначение препарата в течение 4–6 недель приводит к рубцеванию язвы в 76–80% случаев. Сукральфат снижает активность пепсина, адсорбирует забрасываемые в желудок желчные кислоты. Обладает локальными антацидными свойствами: не влияя на pH всего желудочного содержимого, нейтрализует соляную кислоту в области язвы. Препарат не оказывает резорбтивного действия, выводится из организма в неизмененном виде. Сукральфат уменьшает количество *H. pylori* и адгезию этих бактерий к слизистой оболочке желудка. Это может объяснить снижение частоты возникновения рецидивов язвы при его применении. Применяется ЛС 4 раза в день.

Противопоказания: гиперчувствительность, непроходимость пищеварительного тракта, кровотечения в пищеварительном тракте, почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 4 лет).

Побочные действия: запор, диспепсия, головокружение, сонливость, тошнота, сыпь, крапивница.

Препараты висмута в кислой среде образуют гликопротеин-висмутовый комплекс, который на дне язвы, подобно сукральфату, создает защитный барьер. Препараты висмута используют в классической схеме для терапии пептической язвы, ассоциированной с *H. pylori*. Биодоступность препаратов висмута очень низкая. При введении внутрь препараты практически не всасываются и выделяются с фекалиями.

Викалин — препарат висмута субнитрата, содержащий также натрия гидрокарбонат, магния карбонат (антацидное и вяжущее действие), кору крушины (слабительный эффект), рутин и келлин (противовоспалительный и спазмолитический эффект).

Викаир, в отличие от викалина, не содержит рутин и келлин. Викалин и викаир принимают при гиперацидном гастрите и при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды. Курс лечения длится 1–3 мес.

Висмута трикалия дицитрат — коллоидный препарат висмута, образующий в кислой среде защитную пленку на поверхности эрозий и язв. Стимулируя образование простагландина E_2, увеличивает выработку защитной слизи. Угнетает развитие *H. pylori*. Противопоказания: выраженные нарушения функции почек, беременность, гиперчувствительность, кормление грудью.

Побочные действия: потемнение кала, при длительном приеме возможно развитие запоров или поноса, головная боль, головокружение.

30.5. Средства, применяемые при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы

Самыми крупными пищеварительными железами являются печень с желчевыводящими путями и поджелудочная железа. С патологией этих органов связано развитие многих заболеваний: различные виды гепатитов, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, панкреатит и т. д. Печень обладает огромной биологической активностью, с которой связаны процессы метаболизма, иммунного ответа, детоксикации, антимикробной защиты и т. д. Целью лекарственной терапии при нарушении основных функций печени является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени. Одной из групп лекарственных средств, отвечающих за повышение устойчивости органа к воздействию повреждающих (патогенных) факторов, являются гепатопротекторы.

30.5.1. Гепатопротекторы

Гепатопротекторы (от греч. *hepatos* — печень и лат. *protection* — защита, покровительство) — препараты, защищающие печень, а также способствующие ее лечению и восстановлению. Включают несколько групп препаратов:

- Ингибиторы перекисного окисления липидов: тиоктовая кислота (Берлитион).
- ЛС, улучшающие печеночный метаболизм: адеметионин (Гептрал), эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Н).
- Препараты растительного происхождения: расторопши пятнистой плодов экстракт (Карсил, Силимарин, Легалон), экстракт листьев артишока (Хофитол).
- Препараты желчных кислот: урсодезоксихолевая кислота (Урсосан, Урсофальк).

Тиоктовая кислота (α-липоевая кислота) является коферментом окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты и α-кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза), нормализует энергетический, углеводный и липидный обмены, регулирует метаболизм холестерина. Улучшает функции печени, снижает повреждающее влияние на нее эндогенных и экзогенных токсинов.

O
OH
S–S

Тиоктовая кислота

Фармакокинетика: после приема внутрь быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ (прием с пищей снижает всасывание), C_{max} достигается в течение 25–60 мин. Биодоступность составляет 30–60% (вследствие пресистемной биотрансформации). В печени окисляется и конъюгирует. Объем распределения около 450 мл/кг. Экскретируется почками в виде метаболитов (80–90%) с $T_{1/2}$ 20–50 мин. Общий плазменный клиренс 10–15 мл/мин.

Особые указания: препарат светочувствителен. Ампулы из упаковки необходимо доставать непосредственно перед использованием.

Побочные действия: гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в крови), аллергические реакции, при быстром внутривенном введении может возникать затруднение дыхания.

Адеметионин представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. Участвует в важнейших метаболических процессах, например трансметилировании (адеметионин является основным источником метильных групп в головном мозге), которое является важным этапом биосинтеза многих биологически активных веществ, таких как креатин, холин, адреналин. В реакциях транссульфирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глютатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации). После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов — путресцина (стимулятора регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Адеметионин

Адеметионин также обладает холеретическим и холекинетическим действием за счет конъюгации с желчными кислотами и увеличения их гидрофильности.

Фармакокинетика: биодоступность 5% при приеме внутрь. C_{max} достигает через 2–6 ч. Препарат проникает через ГЭБ. Период полувыведения 1,5 ч. Выводится почками.

Особые указания: не рекомендуется прием перед сном. Необходим контроль содержания в крови продуктов азотистого обмена (мочевины и креатинина в сыворотке крови). Раствор готовят непосредственно перед применением. С осторожностью использовать в детском возрасте. Побочные эффекты: схваткообразные боли в желудке, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

Эссенциальные фосфолипиды представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержат фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Механизм действия: эссенциальные фосфолипиды встраиваются в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток, чем и достигается антицитолитический эффект. Ненасыщенные жирные кислоты эссенциальных фосфолипидов улучшают функциональные свойства мембран, уменьшают их плотность, нормализуют проницаемость.

Применение: заболевания печени и ее токсические поражения; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как «медикаментозная защита» при применении лекарственных средств, поражающих печень; жировая дистрофия печени; цирроз печени.

Особые указания: для приготовления растворов для внутривенного введения нельзя применять растворы электролитов.

Побочные эффекты: тошнота, гастралгия (боли в желудке), аллергические реакции.

Расторопши пятнистой плодов экстракт (*Extractum fructuum Silybi mariani*) содержит в составе флавоноид силимарин (смесь трех изомеров): силибинин, силикристин, силидианин.

Силибинин обладает противовоспалительным действием, блокирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, следовательно, снижается концентрация внутриклеточного кальция в гепатоцитах, а также уменьшается кальций-зависимая активация фосфолипаз, повреждающих мембраны. Силибинин прерывает процессы перекисного окисления липидов за счет наличия фенольной структуры, связывает высокоактивные формы и соединения кислорода. Метаболическое действие силибинина проявляется в активации РНК-полимеразы I в клеточном ядре, транскрипции и скорости синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени.

Фармакокинетика: низкая и медленная абсорбция. Метаболизируется в печени путем конъюгации, период полувыведения составляет 6 ч. Выводится с желчью. Не кумулирует в организме.

Показания: токсические поражения печени и их профилактика, хронический гепатит, цирроз печени, жировая инфильтрация печени.

Побочные эффекты: аллергические реакции, редко слабительное действие.

Экстракт листьев артишока (*Extractum foliorum Cynarae scomuli*) содержит фенолокислоты (кофейную, хлорогеновую и др.), флавоноиды, сесквитерпенлактон. Эти компоненты обладают антиоксидантной активностью. Экстракт влияет на функциональную активность клеток печени, стимулирует выработку ферментов, повышает антитоксическую функцию органа. Препарат обладает желчегонным действием за счет наличия цинарина, который увеличивает продукцию желчи.

Урсодезоксихолевая кислота — гидрофильный препарат естественной желчной кислоты. Гепатопротекторное действие оказывает за счет стабилизации мембраны гепатоцита. Прием препарата приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Назначают при заболеваниях печени, вызванных холестазом (застоем компонентов желчи в ткани печени).

Противопоказания: острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков, обструкция желчных путей, нарушения функции почек.

Особые указания: необходимо ежемесячно контролировать активность печеночных трансаминаз в крови.

30.5.2. Желчегонные средства

Желчегонные средства — лекарственные средства, повышающие секрецию желчи и/или способствующие ее выделению в двенадцатиперстную кишку. Желчь (лат. — *bilis*, англ. — *fel*) — секрет, вырабатываемый гепатоцитами. Продукция желчи происходит в организме непрерывно. Желчь, вырабатываемая в печени, выделяется во внепеченочные желчные протоки, которые собирают ее в общий желчный проток. Избыток желчи накапливается в желчном пузыре. В процессе пищеварения желчь из желчного пузыря выделяется в двенадцатиперстную кишку и участвует в процессах переваривания и всасывания липидов. Различают несколько групп желчегонных средств:

- Холеретики: Аллохол, Холензим, Лиобил, гидроксиметилникотинамид (Никодин), осалмид (Оксафенамид), барбарис обыкновенный, бессмертник песчаный (Фламин), кукурузные рыльца, пижма обыкновенная (Танацехол), плоды шиповника (Холосас).
- Гидрохолеретики: натрия салицилат, минеральные воды («Ессентуки» № 4, 17, 20, «Ижевская», «Нарзан» и т. д.).
- Холекинетики: магния сульфат, сорбитол, препараты барбариса (берберина бисульфат).
- Холелитики (холеспазмолитики): атропин, препараты экстракта белладонны (Бесалол, Белластезин, Беллалгин), платифиллин, метоциния йодид (Метацин), папаверин, дротаверин (Но-шпа), аминофиллин (Эуфиллин), мебеверин (Дюспаталин), гимекромон (Одестон).

На рис. 30.6 представлен нормальный отток желчи и нарушение циркуляции желчи. Наиболее часто проблемы желчевыводящих путей связаны с нарушением циркуляции желчи: дискинезия желчевыводящих путей и сфинктера Одди, холецистит (воспаление желчного пузыря), холангит (воспаление желчных протоков), холелитиаз (камни в желчном пузыре), состояние после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, желчнокаменная болезнь.

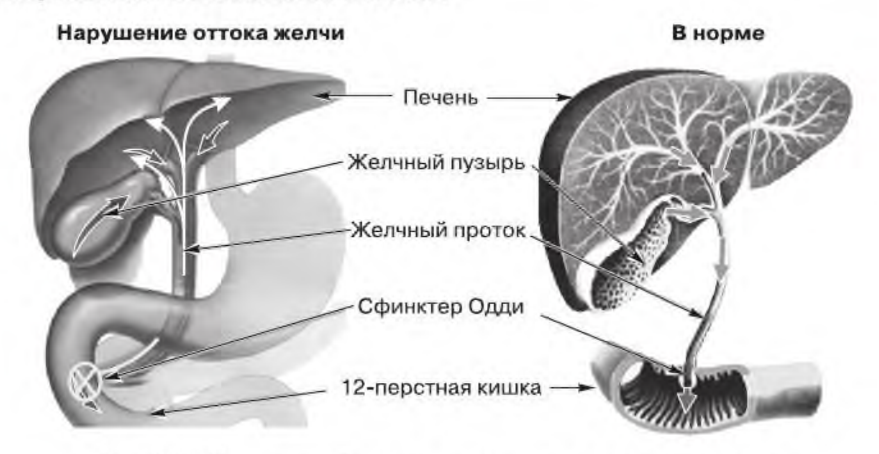


Рис. 30.6. Нормальный отток и нарушение циркуляции желчи

Холеретики — лекарственные препараты, стимулирующие желчеобразование. Механизм их действия обусловлен стимуляцией секреторной функции печеночной паренхимы. Препараты увеличивают количество секретируемой желчи, повышают осмотический градиент между желчью и кровью, что усиливает фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов, ускоряет ток желчи по желчным путям, снижает возможность выпадения в осадок холестерина. Таким образом холеретики предупреждают образование желчных камней, усиливают переваривающую и двигательную активность тонкого кишечника. К истинным холеретикам, содержащим желчные кислоты, относятся Аллохол, Холензим, Лиобил. *Аллохол* — комбинированный препарат, содержащий сухую желчь животных, сухой экстракт чеснока, экстракт крапивы, активированный уголь, наполнитель. *Холензим* — комбинированный препарат, содержит сухую желчь, ферменты поджелудочной железы и кишечника животных (трипсин и амилазу). *Лиобил* — лиофилизированная бычья желчь, также в состав входит ацетилфталилцеллюлоза, которая обеспечивает устойчивость таблетки в кислой среде желудка и растворимость ее в щелочной среде кишечника. Гидроксиметилникотинамид и осалмид относятся к синтетическим препаратам. *Гидроксиметилникотинамид* является производным амида никотиновой кислоты и формальдегида. В процессе метаболизма происходит отщепление формальдегидной части молекулы препарата, за счет чего проявляется бактериостатический и бактерицидный эффект. Другая часть молекулы (никотинамид) обладает свойствами витамина PP, повышает секреторную функцию печени, усиливает секрецию желчи. Препарат применяется при нарушениях функции печени, холециститах, инфекциях мочевых путей, гастроэнтеритах, проявляет активность при инфекциях, вызванных кишечной палочкой. *Осалмид* обладает способностью снижать уровень холестерина в крови, назначается при хронических холециститах, перед дуоденальным зондированием. Препарат обладает также холекинетическим эффектом.

Барбарис обыкновенный — желчегонное средство, настойка из листьев барбариса амурского (*Tinctura foliorum Berberis amurensis*) содержит алкалоид берберин. Препарат обладает также холекинетическим эффектом. Настойку готовят на 40% спирте из расчета 1 : 5. Назначают по 15–20 капель 2–3 раза в день. *Бессмертник песчаный* (*Flores Helichrysi arenarii*) представлен настоями, отварами и таблетированными формами (Фламин). Отвар готовят из расчета 6–12 г сухого вещества на 200 мл воды. Назначают по 0,5 стакана в теплом виде 2–3 раза в день за полчаса до еды. Таблетки по 0,005 г 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2–3 недель. Детская форма Фламина — гранулы для приготовления суспензии. *Кукурузные рыльца* применяются в виде отвара (10 г на 200 мл воды) 1/4 стакана 3 раза в день перед едой в течение 3–5 недель или в виде жидкого экстракта на 70% спирте по 30–40 капель 2–3 раза в день перед едой в течение 3–5 недель. *Танацехол* — это сухой экстракт цветков пижмы обыкновенной (*Extractum florum Tanaceti vulgaris*). Назначают внутрь после еды по 1–2 таблетки 3–4 раза в день в течение 20–30 дней. *Холосас* —

концентрированный водный экстракт плодов шиповника (*Extractum fructuum Rosae*). Принимают внутрь 2–3 раза в день, взрослым по 1 чайной ложке, детям по 1/4–1/2 чайной ложки. Форма выпуска — сироп во флаконах.

Гидрохолеретики — препараты, увеличивающие секрецию желчи за счет водного компонента, ограничения обратного всасывания воды и электролитов в желчном пузыре и в желчевыводящих путях и повышения коллоидной устойчивости и текучести желчи. Эффект минеральных вод зависит от содержания анионов сульфата (SO_4^{2-}), связанных с катионами магния (Mg^{2+}) и натрия (Na^+), имеющими желчегонное действие. Минеральные соли способствуют также повышению коллоидной устойчивости желчи и ее текучести. Например, ионы Ca^{2+}, образуя комплекс с желчными кислотами, понижают вероятность возникновения труднорастворимого осадка. Минеральные воды обычно употребляют в теплом виде за 20–30 мин до еды. К гидрохолеретикам относят также салицилаты (натрия салицилат) и препараты валерианы.

Холекинетики — препараты, повышающие тонус желчного пузыря и снижающие тонус желчных путей и сфинктера Одди. Лекарственные вещества данной группы раздражают рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в клетках которой вырабатывается гормон холецистокинин. Данное вещество обладает свойствами усиления моторики желчного пузыря и стимулирования панкреатической секреции ферментов. Расслабление сфинктера Одди способствует поступлению желчи и панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку. *Магния сульфат* используют при дуоденальном зондировании для получения пузырной порции желчи, вводят через зонд 50 мл 25% раствора или 100 мл 10% раствора, в качестве желчегонного назначают по 1 столовой ложке 20–25% раствора 3 раза в день. *Сорбитол* вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. По активности превосходит сульфат магния. Для дуоденального зондирования применяют в виде 20% раствора в количестве 30–50 мл. В комплексном лечении холецистита (воспаления желчного пузыря) назначают внутрь по 50–150 мл 10% раствора 2–3 раза в день до еды.

Холелитики (холеспазмолитики) — препараты, ослабляющие тонус желчных путей и улучшающие отток желчи. Препараты этой группы обладают разным механизмом действия. *Атропин*, *экстракт белладонны*, *платифиллин*, *метоциния йодид* относятся к М-холиноблокаторам. Обладают спазмолитическим действием, облегчают отхождение желчи по желчевыводящим путям, но могут повышать тонус сфинктеров.

Бесалол содержит белладонны листьев экстракт и фенилсалицилат. Кроме спазмолитического и антисекреторного действия за счет экстракта белладонны, обладает и противовоспалительным действием, обусловленным наличием салицилата, и антисептическим за счет высвобождения фенола в щелочной среде кишечника.

Белластезин — комбинированный препарат экстракта листьев белладонны и бензокаина. *Беллалгин* — комбинированный препарат, содержит

белладонны листьев экстракт, метамизол (анальгезирующее действие), бензокаин (блокирует болевую чувствительность).

Папаверин, *дротаверин*, *аминофиллин*, *мебеверин* являются неселективными миотропными спазмолитиками. Данная группа препаратов обладает способностью устранять спазмы гладкой мускулатуры и подавлять болевой синдром. Механизм действия обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы, накоплением цАМФ и снижением внутриклеточного уровня кальция. Это способствует снижению тонуса и расслаблению гладких мышц сосудов и внутренних органов. Мебеверин оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру тонкого кишечника.

Показания: спазмы различной локализации, холецистит, спастический колит, колики. Противопоказания: гиперчувствительность, атриовентрикулярная блокада, глаукома, нарушение функции печени.

Гимекромон обладает высокой избирательностью действия в отношении сфинктера Одди и желчного пузыря. Отличается от других спазмолитиков отсутствием влияния на другие гладкомышечные органы и вегетативную нервную систему. Профилактический прием гимекромона позволяет применять его для уменьшения застоя желчи, предупреждения кристаллизации холестерина и образования желчных камней.

30.5.3. Холелитолитические средства

Холелитолитические средства применяются для растворения холестериновых камней в желчном пузыре. В качестве холелитолитических средств применяют препараты хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот.

Механизм действия этих препаратов связан с нарушением всасывания холестерина в кишечнике, а также с подавлением синтеза холестерина в печени (вследствие угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), что приводит к уменьшению поступления холестерина в желчь. Это препятствует образованию новых камней. Кроме того, эти препараты образуют с холестерином жидкие кристаллы, что также способствует растворению желчных камней. Крупные камни (более 15–20 мм в диаметре) не поддаются лечению. Длительность лечения составляет от 3 месяцев до 2 лет.

Хенофальк — препарат хенодезоксихолевой кислоты, образующий мицеллярный раствор с холестерином. Хенодезоксихолевая кислота в печени конъюгирует с аминокислотами — глицином и таурином, образуя хенодезоксихолилглицин и хенодезоксихолилтаурин, а затем в этом виде или в виде соли натрия или калия выделяется в желчный тракт и далее в просвет кишечника. Применяется перед сном, так как повышение содержания холестерина в желчи происходит преимущественно ночью. Может успешно применяться в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой, вызывая уменьшение индекса насыщения желчи холестерином и устраняя дефицит желчных кислот.

Противопоказания к медикаментозному растворению желчных камней: острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков, толстого и тонкого кишечника, камни диаметром более 20 мм,

болезни печени, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, беременность, нефункционирующий желчный пузырь.

Побочные эффекты: диарея, временное повышение в крови уровня трансаминаз, боли в эпигастрии, тошнота. Побочные эффекты исчезают через 2–3 недели после начала приема препарата.

Урсофальк — препарат урсодезоксихолевой кислоты, образующей жидкие кристаллы с холестерином. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчи. Урсофальк принимают 1 раз в день перед сном.

Побочные действия Урсофалька менее выражены, а эффективность выше, чем у Хенофалька. После полного растворения камней рекомендуется продолжать применение препарата в течение по крайней мере трех месяцев, что способствует растворению остатков камней, размеры которых слишком малы для их обнаружения, и для профилактики рецидива камнеобразования.

В период длительной терапии необходим контроль активности трансаминаз (АЛТ и АСТ).

30.5.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы

Препараты необходимы для комплексного лечения синдромов нарушения пищеварения и всасывания, которые характеризуются снижением секреторной панкреатической активности. Включают в себя две группы ЛС:

- Ферментные препараты, содержащие желчь и экстракты слизистой оболочки желудка: Фестал, Энзистал.
- Ферментные препараты, не содержащие желчь: Панкреатин, Мезим форте, Панзинорм, Креон.

При недостаточности ферментов поджелудочной железы пища не может быть расщеплена, результатом чего могут быть многочисленные нарушения пищеварения. Данная группа препаратов назначается с целью заместительной терапии при недостаточности ферментов поджелудочной железы (липазы, амилазы, протеазы).

Противопоказания: гиперчувствительность, острый панкреатит, кишечная непроходимость, печеночная недостаточность, беременность, период лактации. Побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, нарушение всасывания фолиевой кислоты. Особые указания: снижает активность ферментов пищи, богатой клетчаткой. Кальций- и магнийсодержащие антациды ослабляют действие ферментных препаратов.

Панкреатин — ферментный препарат из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота. Содержит экскреторные панкреатические ферменты: липазу, α-амилазу, трипсин, химотрипсин, способствует расщеплению белков (до аминокислот), жиров (до глицерина и жирных кислот) и крахмала (до декстринов и моносахаров), нормализует процессы пищеварения. Трипсин помогает снизить выраженность болевого синдрома

при хроническом панкреатите. Препарат принимают внутрь во время или после еды, запивая большим количеством жидкости. При длительном применении следует назначать препараты железа, так как снижается всасывание железа. *Мезим форте*, *Панзинорм*, *Креон* различаются по содержанию ферментов (табл. 30.1).

Таблица 30.1

Состав и схема применения препаратов

Препарат	Состав	Схема применения
Мезим 20 000	Липаза 20 000 ЕД Амилаза 12 000 ЕД Протеаза 900 ЕД	По 0,5–1 г 3–4 раза в сутки во время еды
Мезим форте/Мезим форте 10 000	Липаза 3 500/10 000 ЕД Амилаза 4 200/7 500 ЕД Протеаза 250/375 ЕД	Таблетки не разжевывать, запивать большим количеством жидкости. Доза зависит от тяжести расстройства пищеварения, по 1–2 таблетки. В начале приема пищи, при необходимости дозу увеличивают в 4–5 раз
Панзинорм 10 000 Панзинорм форте 20 000	Липаза 10 000/20 000 ЕД Амилаза 7 200/12 000 ЕД Протеаза 400/900 ЕД	Дозу подбирают индивидуально, обычно 1–2 таблетки
Креон 10 000/25 000/40 000	Липаза 10 000/25 000/40 000 ЕД Амилаза 8000/18 000/25 000 ЕД Протеаза 600/1 000/1 600 ЕД	По 10 000–25 000 ЕД липазы 3–4 раза в сутки в начале приема пищи. При необходимости дозу липазы можно увеличить до 120 000–240 000 ЕД

Фестал — комбинированный препарат, одно драже которого содержит 6000 ЕД липазы, 4500 ЕД амилазы, 300 ЕД протеазы, 50 мг гемицеллюлозы, 25 мг компонентов желчи. Фестал обеспечивает расщепление жиров, белков, углеводов. Гемицеллюлоза способствует расщеплению целлюлозы — основной составной части растительных оболочек, что способствует улучшению пищеварения и снижению газообразования в кишечнике. Желчь оказывает желчегонное действие.

Показания: такие же, как у панзинорма. Фестал принимают по 1–3 драже во время еды 3 раза в день.

Противопоказания: тяжелые поражения печени с высоким содержанием билирубина, кишечная непроходимость.

Энзистал — комбинированное средство, по составу близкое к фесталу.

30.6. Слабительные средства

Слабительные средства — лекарственные средства, которые применяются для опорожнения кишечника. Используются для лечения запора

(хроническая задержка опорожнения кишечника более чем на 48 ч), у пожилых людей при сниженной моторной функции кишечника и заболеваниях прямой кишки (геморрой, анальные трещины). Также эти препараты назначают для опорожнения кишечника перед хирургической операцией и при пищевых отравлениях. Механизм их действия представлен на рис. 30.7. Слабительные средства противопоказаны при кишечной непроходимости. Они не применяются при нейрогенных, алиментарных и эндокринных запорах. Лекарственное лечение запоров показано при неэффективности диетотерапии. Длительного применения слабительных препаратов следует избегать во избежание серьезных нарушений функций кишечника, таких как: развитие диареи с метаболическими расстройствами, дегидратация, снижение продукции кишечных ферментов, атония толстого кишечника.

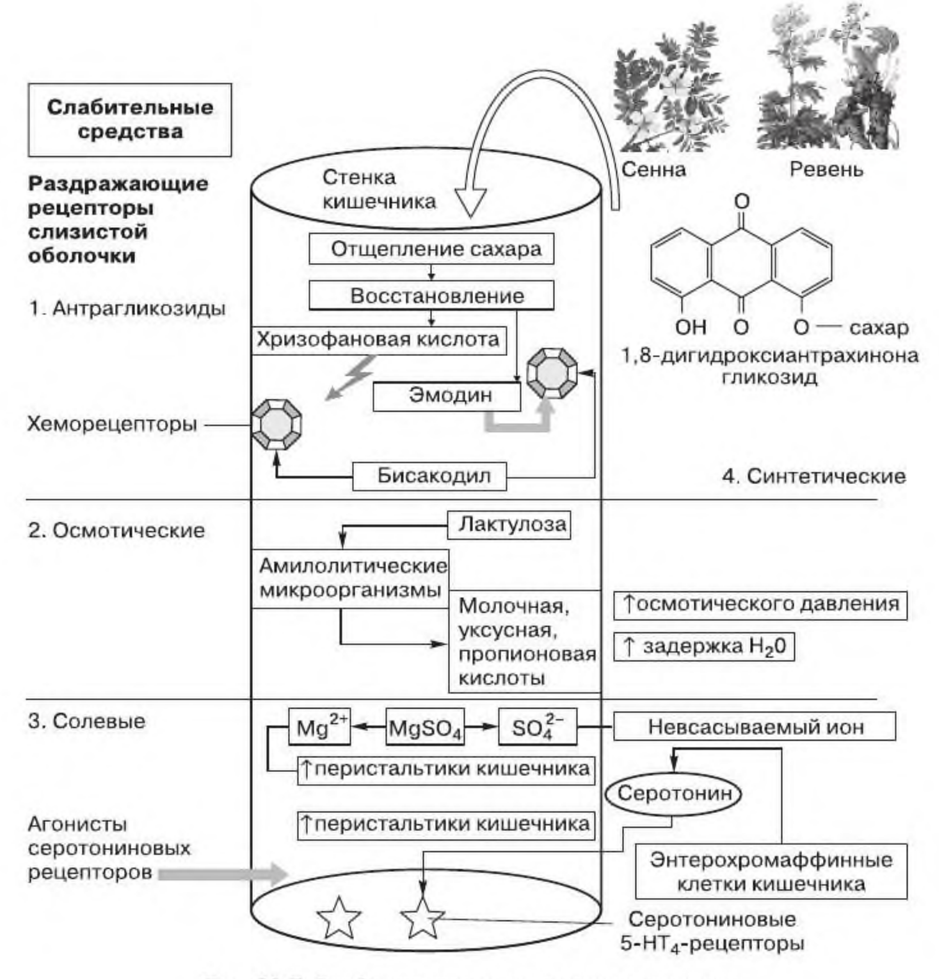


Рис. 30.7. Слабительные лекарственные средства

30.6.1. Средства, вызывающие раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника

Включают несколько групп ЛС:

- Антрагликозиды: корень ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны (Сеннозиды А и В).
- Осмотические слабительные: лактулоза (Дюфалак), макрогол (Форлакс, Фортранс).
- Солевые слабительные: натрия пикосульфат (Гутталакс), магния сульфат, соль карловарская.
- Синтетические слабительные: Бисакодил.

Антрагликозиды — оксипроизводные антрахинона (хризофановая кислота и эмодины) растительного происхождения, оказывают слабительное действие. Антрагликозиды вызывают химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника, усиливают моторику толстой кишки. Антрагликозиды действуют мягко, не оказывают раздражающего действия на кишечник, поэтому их назначают при хронических запорах. *Сенаде* (сеннозиды А и В) — слабительное средство, содержащее антрагликозиды листьев сенны (кассии), которые после отщепления сахара образуют в толстом кишечнике эмодин и другие производные антрацена. Эмодин и хризофановая кислота раздражают хеморецепторы толстого кишечника, вызывая более быстрое его опорожнение. Слабительный эффект развивается через 8–12 ч. *Корень ревеня, кора крушины* содержат антрагликозиды, таногликозиды, хризофановую кислоту. Механизм действия аналогичен таковому у препаратов сенны, но из-за высокого содержания смолистых веществ корень ревеня может оказывать раздражающее влияние на кишечник.

Осмотические слабительные содержат плохо всасывающиеся углеводы (*лактулозу*) и высокомолекулярные полимеры (*макрогол*), способствующие задержке воды в просвете кишечника. Макрогол за счет водородных связей в полиэтиленгликоле удерживает молекулы воды в просвете кишечника, увеличивает содержание жидкости в химусе, стимулирует механорецепторы, усиливает перистальтику. Действие наступает через 24–48 ч. Лактулоза способствует размножению амилолитических микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, снижает образование и всасывание азотсодержащих токсических веществ.

Солевые слабительные практически не всасываются после приема внутрь и в результате повышения осмотического давления удерживают воду в кишечнике, вызывают его растяжение, что приводит к увеличению перистальтики и учащению дефекации. Данную группу препаратов назначают при отравлениях, так как они способны задерживать всасывание токсинов из кишечника.

Бисакодил относится к группе ***синтетических слабительных*** средств. Препарат оказывает слабительное действие, расщепляясь в щелочном содержимом кишечника и вызывая раздражение хеморецепторов. При приеме внутрь действует через 6–10 ч. При назначении в ректальных свечах эффект наступает в течение одного часа. Практически не всасывается из ЖКТ.

30.6.2. Средства, способствующие продвижению каловых масс по кишечнику

Мукофальк представляет собой гранулы для приготовления пероральной суспензии с апельсиновым вкусом. Гидрофильные волокна из оболочек семян подорожника удерживают воду в желудочно-кишечном тракте, вследствие этого увеличивается объем и размягчается консистенция стула, что облегчает опорожнение кишечника.

Показания: функциональный запор, анальные трещины, геморрой.

Противопоказания: возраст до 12 лет, кишечная непроходимость. Особые указания: больным с инсулинзависимым сахарным диабетом в период лечения может потребоваться уменьшение дозы инсулина. Также следует потреблять не менее 2 литров жидкости в сутки.

30.6.3. Агонисты серотониновых рецепторов

Прукалоприд — высокоселективный агонист серотониновых 5-HT_4-рецепторов, нормализует моторику кишечника.

Показания: симптоматическая терапия хронического запора у женщин, у которых иные слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта. Особые указания: основной путь выведения прукалоприда — через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг. При тяжелой диарее может снижаться эффективность пероральных контрацептивов, рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции для предотвращения снижения эффективности пероральных контрацептивов. Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его нельзя принимать больным с врожденным дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

30.7. Антидиарейные средства

Антидиарейные средства уменьшают потерю воды и электролитов организмом, а также снижают частоту дефекации.

На рис. 30.8 представлены группы адсорбирующих и угнетающих перистальтику кишечника ЛС.

30.7.1. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника

Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами кишечника, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, в связи с этим снижается перистальтика кишечника, повышается тонус анального сфинктера. Все эти эффекты способствуют увеличению времени прохождения кишечного содержимого, удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Действие развивается быстро и продолжается 4–6 ч, при обычной дозировке не влияет на ЦНС, не вызывает лекарственной зависимости в отличие

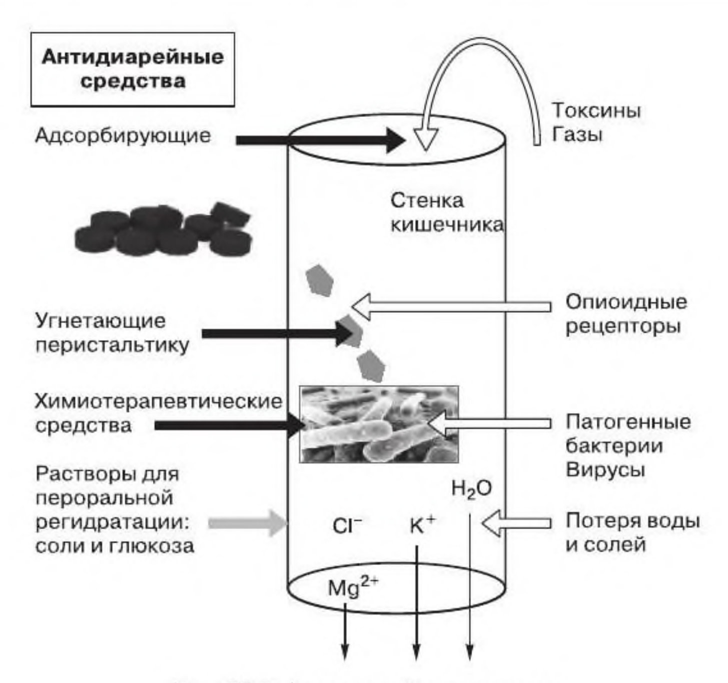


Рис. 30.8. Антидиарейные средства

от других опиоидов. Препарат не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, противопоказан детям до шести лет, не следует применять при беременности (особенно в I триместре) и кормлении грудью.

OH N O N Cl

Лоперамид

30.7.2. Адсорбирующие препараты

Адсорбенты — это невсасывающиеся вещества с очень большой площадью поверхности.

Активированный уголь обладает большой поверхностной активностью, обусловливающей способность связывать вещества. Препарат адсорбирует на своей поверхности газы, токсины, алкалоиды и др., уменьшает их всасывание и способствует выведению из организма. Не раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Специальная обработка (увеличение пористости) значительно увеличивает адсорбирующую поверхность угля. *Смектит диоктаэдрический* обладает выраженными адсорбирующими (имеет дис-

коидно-кристаллическую структуру) и обволакивающими (вследствие высокого уровня текучести) свойствами, оказывает протекторное действие на слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника (стабилизирует слизистый барьер). Характеризуется незначительным эффектом набухания. В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника. Не всасывается из ЖКТ, выводится из организма в неизмененном виде.

Показания к применению: острая и хроническая диарея.

В качестве антидиарейных средств могут также применяться вяжущие средства (танин), набухающие вещества (пектин). Набухающие вещества представляют собой углеводы, которые разбухают в воде. Они лишь уплотняют содержимое кишечника, не оказывая выраженных положительных эффектов.

30.8. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника

Данная группа лекарственных средств способствует восстановлению в кишечнике нормальной микрофлоры. Препараты применяют при угнетении нормальной микрофлоры кишечника антибиотиками широкого спектра действия и дисбактериозе. Восстановление нормальной микрофлоры (эубиоза) выполняется в два этапа: сначала на 7–10 дней назначают антибиотики с учетом этиологии возбудителя дисбактериоза в верхних отделах тонкой кишки, а затем в течение 1–1,5 месяцев назначают микробиологические препараты для реимплантации эубиотической микрофлоры: *Бифидумбактерин*, *Бификол*, *Лактобактерин*, *Бактисубтил*, *Биоспорин*, *Гастрофарм*. Эти средства принимаются 2–4 раза в день, их назначение приводит к заселению толстого кишечника сапрофитными бактериями — ацидофильными палочками, коли- и бифидобактериями и бациллами (*Bacillus subtilis*, *licheniformis*). Дозируются средства либо в весовых единицах (Бактисубтил), либо в бактериологических дозах (все остальные препараты). Обычно однократно вводится от 2 (Гастрофарм) до 5–6 (Бифидумбактерин, Лактобактерин) доз. При приеме микробиологических препаратов возможно продолжение лечения антибиотиками. Кроме того, при приеме микробиологических средств желательно применение Лактулозы — средства, создающего благоприятные условия для развития эубиотических микроорганизмов.

Таблица 30.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Торговое (патентованное) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Ранитидин (*Ranitidinum*)	Гистак Зантак Ранисан	Таблетки по 0,15 и 0,3 г	Принимать внутрь по 150 мг утром после еды и по 150–300 мг перед сном

Окончание табл. 30.2

Наименование препарата	**Торговое (патентованное) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Омепразол (*Omeprazolum*)	Лосек Омез	Таблетки по 0,02 г	Принимать внутрь 1 раз в день по 20–40 мг (перед завтраком) или по 30–60 мг (после ужина)
Мизопростол (*Misoprostolum*)	Сайтотек Цитотек	Таблетки по 0,2 мг	Принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в день (при язве двенадцатиперстной кишки) или по 1 таблетке 4 раза в день (при язве желудка)
Сукральфат (*Sukralfatum*)	Вентер	Таблетки по 0,5 и 1,0 г Пакеты по 1,0 г	Принимать внутрь по 1,0 г 3 раза в день за 40 мин до еды и перед сном
Панкреатин (*Pancreatinum*)	Мезим	1 драже содержит панкреатин с протеолитической активностью 200 ЕД, амилолитической активностью 3500 ЕД и липолитической активностью 4300 ЕД	Принимать внутрь во время или сразу после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством щелочной минеральной воды, по 2 драже (не более 12 драже в день)
Холензим (*Cholenzym*)	Холензим	Таблетки по 0,6 г, покрытые оболочкой	Принимать внутрь после еды, не разжевывая, по 1 таблетке 1–3 раза в день. Курс лечения 2–3 недели
Аллохол (*Allochol*)	Аллохол	Таблетки официнального состава, покрытые оболочкой	Принимать внутрь после еды, не разжевывая, по 1–2 таблетке 3–4 раза в день в течение 3–4 недель. Курсы можно повторять с перерывами через 3 месяца
Бисакодил (*Bisacodylum*)	Дульколакс	Драже и кишечнорастворимые таблетки по 5 мг; суппозитории по 10 мг	Принять вечером внутрь 2 драже, утром ввести 1 свечу
Лоперамид (*Loperamidum*)	Имодиум	Капсулы по 2 мг	Принять внутрь 2 капсулы при острой диарее, затем после каждого жидкого стула по 1 капсуле

ГЛАВА 31

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ

Гормóны (от греч. *hormáo* — привожу в движение, побуждаю) — биологически активные вещества органической природы, вырабатывающиеся в специализированных клетках желез внутренней секреции.

Физиологическое действие гормонов направлено на: 1) обеспечение гуморальной, то есть осуществляемой через кровь, регуляции биологических процессов; 2) поддержание целостности и постоянства внутренней среды, гармоничного взаимодействия между клеточными компонентами тела; 3) регуляцию процессов роста, созревания и репродукции.

Гормоны действуют на определенные органы-мишени и вызывают в них значительные физиологические изменения. У гормона может быть несколько органов-мишеней, и вызываемые им физиологические изменения могут сказываться на целом ряде функций организма. Например, поддержание нормального уровня глюкозы в крови — а оно в значительной степени контролируется гормонами — важно для жизнедеятельности всего организма. Гормоны иногда действуют совместно: так, эффект одного гормона может зависеть от присутствия какого-то другого или других гормонов. Гормон роста, например, неэффективен в отсутствие тиреоидного гормона. Действие гормонов на клеточном уровне осуществляется по двум основным механизмам (рис. 31.1): не проникающие в клетку гормоны (обычно водорастворимые) действуют через *рецепторы на клеточной мембране*, а легко проходящие через мембрану гормоны (жирорастворимые) — *через рецепторы в цитоплазме клетки*. Во всех случаях только наличие специфического белка-рецептора определяет чувствительность клетки к данному гормону, то есть делает ее «мишенью».

Первый механизм действия (рис. 31.2 и 31.3.), подробно изученный на примере адреналина, заключается в том, что гормон связывается со своими специфическими рецепторами на поверхности клетки; связывание запускает серию реакций, в результате которых образуются так называемые вторые посредники, оказывающие прямое влияние на клеточный метаболизм. Такими посредниками служат обычно циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и /или ионы кальция; последние высвобождаются из внутриклеточных структур или поступают в клетку извне. И цАМФ, и ионы кальция используются для передачи внешнего сигнала внутрь клеток у самых разнообразных организмов на всех ступенях эволюционной лестницы. Однако некоторые мембранные рецепторы, в частности рецепторы инсулина, действуют более коротким путем: они пронизывают мембрану

насквозь, и, когда часть их молекулы связывает гормон на поверхности клетки, другая часть начинает функционировать как активный фермент на стороне, обращенной внутрь клетки; это и обеспечивает проявление гормонального эффекта.

Второй механизм действия (рис. 31.4) — через цитоплазматические рецепторы — свойствен стероидным гормонам (гормонам коры надпочечников и половым), а также гормонам щитовидной железы (Т3 и Т4). Проникнув в клетку, содержащую соответствующий рецептор, гормон образует с ним гормон-рецепторный комплекс. Этот комплекс подвергается активации (с помощью АТФ), после чего проникает в клеточное ядро, где гормон оказывает прямое влияние на экспрессию определенных генов,

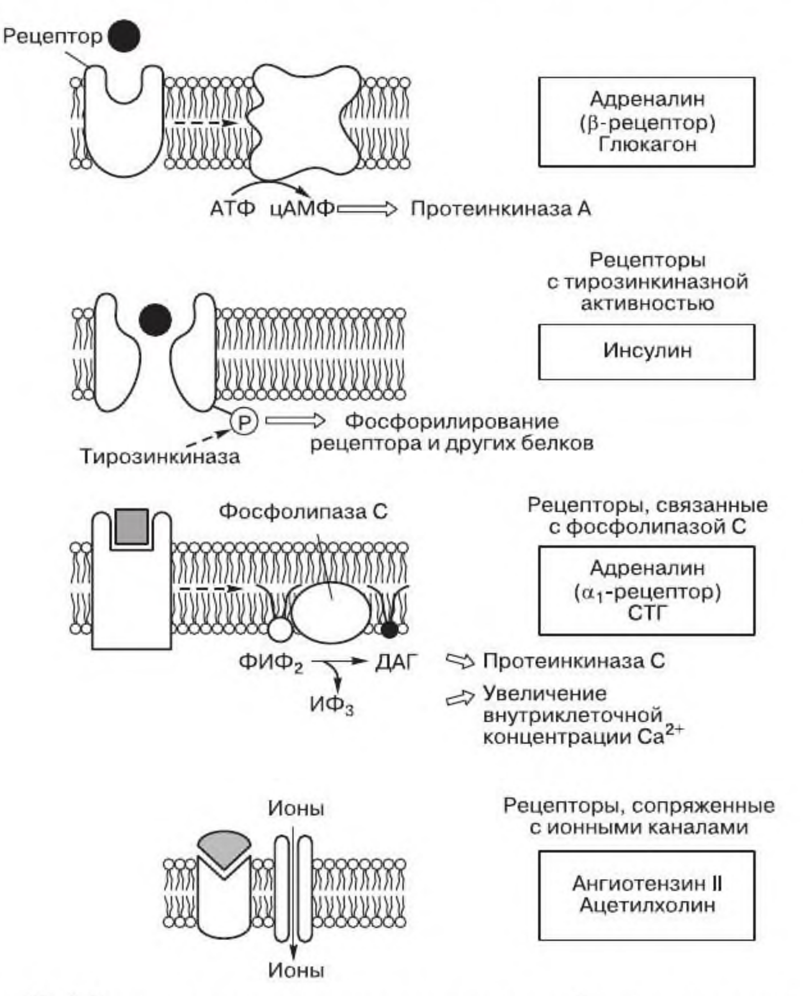


Рис. 31.1. Передача гормональных сигналов через мембранные рецепторы: *ФИФ$_2$* — мембранный липид (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат); *ДАГ* — диацилглицерол; *ИФ$_3$* — инозитол-1,4,5-трифосфат; *Р* — фосфорный остаток; *СТГ* — соматотропный гормон

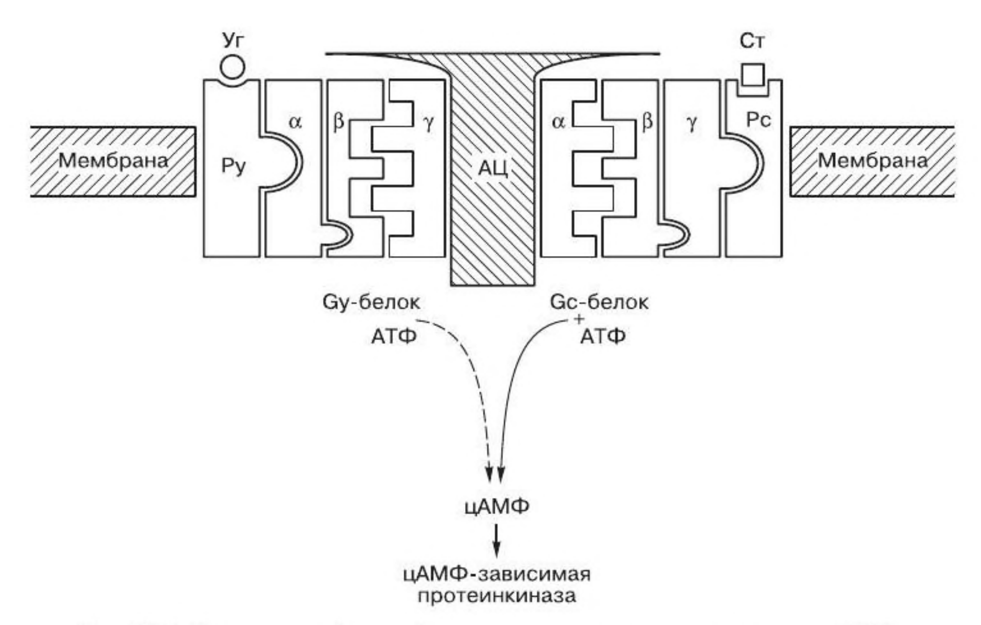


Рис. 31.2. Механизм действия белковых гормонов путем активации цАМФ: *Рс* — рецептор, связывающий стимулирующий гормон; *Ст* — стимулирующий гормон; *Ру* — рецептор, связывающий угнетающий гормон; *Уг* — угнетающий гормон; *АЦ* — аденилатциклаза; *Gy* — гормонугнетающий белок; *Gc* — гормонстимулирующий белок

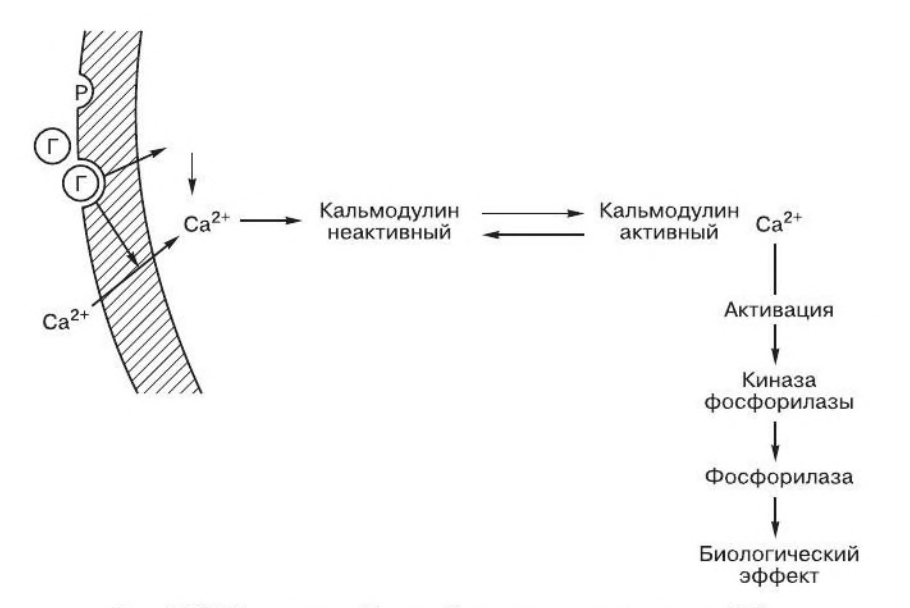


Рис. 31.3. Механизм действия белковых гормонов через Ca^{2+}: *Р* — рецептор; *Г* — гормон; Ca^{2+} — внутриклеточный кальций в связанной с белками форме

стимулируя синтез специфических РНК и белков. Именно эти новообразованные белки, обычно короткоживущие, ответственны за те изменения, которые составляют физиологический эффект гормона. Регуляция гормональной секреции осуществляется несколькими связанными между собой механизмами. Их можно проиллюстрировать на примере кортизола, основного глюкокортикоидного гормона надпочечников. Его продукция регулируется по механизму обратной связи, который действует на уровне гипоталамуса. Когда в крови снижается уровень кортизола, гипоталамус секретирует кортиколиберин — фактор, стимулирующий секрецию гипофизом кортикотропина (АКТГ). Повышение уровня АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола в надпочечниках, и в результате содержание кортизола в крови возрастает. Повышенный уровень кортизола подавляет затем по механизму обратной связи выделение кортиколиберина — и содержание кортизола в крови снова снижается.

Получают гормональные препараты синтетическим путем, а также из органов и мочи животных. В последнее время используется метод генной инженерии. Получены и антагонисты ряда гормонов, блокирующие действие последних на уровне соответствующих рецепторов.

По химическому строению гормональные препараты разделяют на группы.

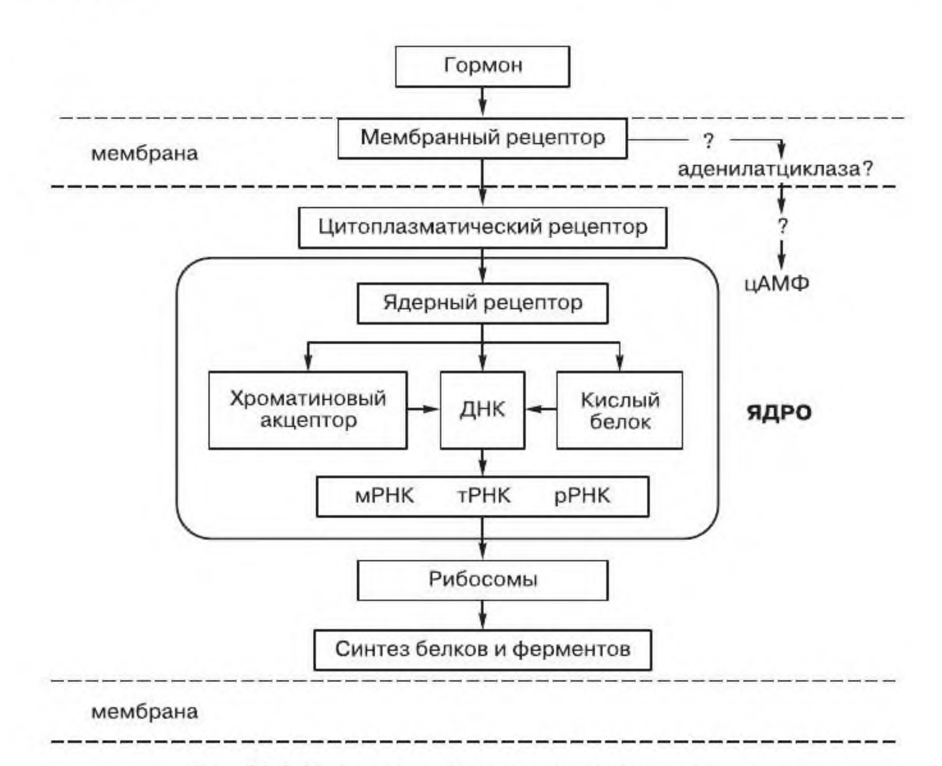


Рис. 31.4. Механизм действия стероидных гормонов

31.1. Препараты гормонов белкового и пептидного строения

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза: тетракозактид, соматропин, соматостатин, октреотид, бромокриптин, каберголин, гонадотропин хорионический, кломифен, окситоцин
— Препараты гормонов щитовидной железы: левотироксин натрия, лиотиронин. Антитиреоидные препараты: тиамазол, иронилтиоурацил, калия йодид. Кальцитонин
— Препараты гормонов паращитовидной железы: паратиреоидин, терипаратид
— Препараты поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства: препараты инсулина, глибенкламид, натеглинид, метформин, пиоглитазон

31.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

К этой группе относятся тетракозактид, соматропин, соматостатин, октреотид, бромокриптин, каберголин, гонадотропин хорионический, кломифен, окситоцин (табл. 31.3).

Гипофиз и гипоталамус — центральные звенья регуляции эндокринной системы. Гипофиз состоит из трех долей: передней, маловыраженной средней и задней. Передняя и средняя доли объединяются под названием «аденогипофиз» и содержат железистые клетки. Передняя доля продуцирует адренокортикотропный, соматотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактотропный гормоны (табл. 31.1). Средняя доля у некоторых млекопитающих секретирует меланоцитстимулирующие гормоны. Задняя доля, называемая нейрогипофизом, состоит из нервных окончаний и клеток. В ней вырабатываются два гормона: окситоцин и вазопрессин (антидиуретический). Продукцию тропных гормонов контролирует гипоталамус, вырабатывая рилизинг-гормоны и угнетающие гормоны (табл. 31.2). Инкреторная (выделительная) активность гипоталамуса и аденогипофиза регулируется по принципу обратной связи. Проявляется это в том, что активность центров гипоталамуса и гипофиза зависит от концентрации циркулирующих в крови гормонов. Снижение содержания гормонов в крови стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение сопровождается угнетающим эффектом.

Препараты *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) назначаются редко с диагностической целью или после длительного применения глюкокортикоидов. *Кортикотропин* — препарат естественного АКТГ, получают из гипофиза крупного рогатого скота, дозируют в единицах действия (ЕД). Кортикотропин, стимулируя специфические рецепторы в коре надпочечников, усиливает продукцию глюкокортикоидов. В ЖКТ он разрушается,

Таблица 31.1

Гормоны гипофиза, их препараты

Доля гипофиза	Гормон	Препараты гормонов и их заменители
Передняя	Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)	Кортикотропин Козинтропин
	Соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин)	Гормон роста (соматотропин) Соматрем
	Тиреотропный гормон (тиротропин)	Тиротропин
	Лактотропный гормон (пролактин, лактотропин, маммотропин)	Лактин
	Гонадотропные гормоны	
	ФСГ (фоллитропин)	Гонадотропин менопаузный (менотропины)
	ЛГ (лютропин)	Гонадотропин хорионический (пролактин)
Задняя	Окситоцин Вазопрессин (АДГ)	Окситоцин Вазопрессин Десмопрессин Липрессин

Таблица 31.2

Гормоны гипоталамуса, регулирующие высвобождение гормонов гипофиза

Стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза (рилизинг-гормоны)	Угнетающие высвобождение гормонов гипофиза (ингибирующие гормоны)	Препараты гормонов и их синтетических аналогов
Гормон, стимулирующий высвобождение кортикотропина (кортиколиберин)	—	—
Гормон, стимулирующий высвобождение тиротропина (тиролиберин)	—	Рифатироин (+)
Гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов — ФСГ и ЛГ (гонадорелин)	—	Гонадорелин (+/–)[1] Леупролид (+/–)[1] Нафарелин (+/–)[1]
Гормон, стимулирующий высвобождение соматотропина (соматолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение соматотропина (соматостатин)	Соматостатин (–) Октреотид (–) Серморелин (+)
Гормон, стимулирующий высвобождение пролактина (пролактолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение пролактина (пролактостатин)	—
Гормон, стимулирующий высвобождение меланоцитстимулирующих гормонов (меланолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение меланоцитстимулирующих гормонов (меланостатин)	—
Примечание: «+» — стимулирующее действие; «–» — угнетающее действие; [1] — в зависимости от динамики концентрации в плазме крови может оказывать стимулирующее или угнетающее действие.		

поэтому применяется парентерально (чаще в/м). Возможны побочные эффекты: отеки, повышение АД, катаболизм белка, бессонница, задержка процессов регенерации. Кортикотропин вызывает образование антител, поэтому в настоящее время используется его синтетический аналог тетракозактрин (Тетракозактид, Синактен-депо, Козинтропин).

Тетракозактид (Синактен-Депо) — синтетический полипептидный аналог адренокортикотропного гормона (содержит 24 аминокислоты) и полностью сохраняет свойства АКТГ. Действует более продолжительно (применяют 1 раз в сутки) и реже вызывает аллергические реакции. Его назначают не только для профилактики осложнений при длительном применении глюкокортикоидов, но и в комплексной терапии коллагенозов, бронхиальной астмы, дерматозов и неспецифического язвенного колита. Лечение проводят курсами во избежание «истощения» надпочечников. Противопоказанием к применению обоих препаратов являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая форма гипертонической болезни и сахарного диабета.

Соматотропный гормон (СТГ) (соматотропин, гормон роста, белковый гормон), являясь специфическим стимулятором роста тела (скелета и мягких тканей), участвует также в регуляции всех видов обмена веществ. Основной дефект развития организма человека и животных в условиях недостаточности соматотропина — задержка роста костей. Избыток соматотропина в растущем организме может приводить к гигантизму, а у взрослых — к ненормальному увеличению отдельных органов и тканей (акромегалии).

Соматропин (Генотропин, Крескормон, Растан, Сайзен) применяется для заместительной терапии. Показания у детей: дефицит гормона роста в организме (гипофизарный нанизм, гипофизарная карликовость); синдром Шерешевского–Тернера; почечная недостаточность у детей в допубертатном периоде, сопровождающаяся задержкой роста. У взрослых: выраженный дефицит гормона роста с известной гипоталамо-гипофизарной патологией; выраженный дефицит гормона роста с манифестацией в детстве. Применяется также при остеопорозе и синдромах иммунодефицита, сопровождающихся потерей массы тела. Препараты рекомбинантного соматропина предназначены для подкожного или внутримышечного введения. Метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 3–4 ч. Выводится через кишечник.

Синтезирован аналог гормона роста *соматрем* (включает дополнительный метионин).

Из гипоталамуса выделен и синтезирован гормон, угнетающий высвобождение гипофизом гормона роста — соматостатин, который обнаружен и в периферических тканях. Помимо подавления секреции гормона роста, он угнетает высвобождение глюкагона и многих гормонов пищеварительного тракта. Соматостатин также значительно уменьшает объем кровотока во внутренних органах, не вызывая значительных колебаний системного АД.

Соматостатин (Стиламин) при терапии акромегалии не применяется, так как действует кратковременно (период полувыведения 3–6 мин) и не обладает необходимой избирательностью действия. Используют для

остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, а также для профилактики осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе, желчных протоках и кишечнике. Применяют в/в капельно. Побочные эффекты: головокружение, ощущение приливов крови к лицу, брадикардия, тошнота и рвота.

Октреотид (Сандостатин) — синтетический аналог соматостатина, в отличие от него действует продолжительно (период полувыведения около 100 мин). Вводят парентерально (в/в или п/к). Свойства октреотида аналогичны свойствам соматостатина, но бóльшая продолжительность действия позволяет расширить показания к применению: акромегалия (подавляет инкрецию СТГ), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, язвенная болезнь и секретирующие опухоли (гастринома, глюкагонома и др.). Побочные действия: колебания уровня глюкозы в плазме крови, тошнота, нарушение функции печени, при длительном применении возможен рост желчных камней.

Ланреотид (Соматулин) — другой синтетический аналог соматостатина, оказывает еще более длительное действие, его период полувыведения составляет 2,7–7,7 суток. Вводят в/м раз в 10–14 суток.

Выделение некоторых тропных гормонов передней долей гипофиза может регулировать дофамин (допамин). Дофамин не гормон, однако он играет существенную роль в подавлении инкреции лактотропного гормона (пролактина) и СТГ, стимулируя дофаминовые рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы. Для коррекции эндокринных расстройств дофамин не применяют, так как он действует непродолжительно и не проникает через ГЭБ. Используют другие стимуляторы дофаминовых рецепторов.

Бромокриптин (Парлодел, Абергин) — первый полусинтетический алкалоид спорыньи, нашедший широкое применение в клинике. Предполагают, что действие его связано со стимуляцией D_2-рецепторов; с помощью кальцийзависимого механизма угнетает активность аденилатциклазы, в результате чего снижается внутриклеточное содержание цАМФ. Снижение уровня цАМФ в клетке угнетает выброс пролактина. Помимо D_2-рецепторов препарат взаимодействует с D_1- и серотониновыми рецепторами. Этим обусловлено появление побочных эффектов на фоне терапии. Так, нарушения функции ЖКТ проявляются тошнотой, сухостью во рту, рвотой, запорами, рефлюкс-эзофагитом, ортостатической артериальной гипотонией и обмороками. Бромокриптин является короткодействующим препаратом (при однократном пероральном приеме уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией снижается в среднем на 9 ч), и для достижения терапевтического эффекта необходимо принимать препарат 2–3 раза в сутки. Показания к применению: акромегалия (при невозможности хирургического лечения), галакторея, пролактинзависимая аменорея, прекращение физиологической лактации.

Новыми эффективными препаратами, подавляющими секрецию пролактина, являются длительно действующие избирательные в отношении D_2-рецепторов стимуляторы дофаминовых рецепторов хинаголид (Норпролак) и каберголин (Достинекс).

Каберголин (Достинекс) по своей химической структуре близок к бромокриптину и также является синтетическим производным эрголина. Механизм его действия, как и бромокриптина и других стимуляторов дофаминовых рецепторов, основан на прямом взаимодействии препарата с дофаминовыми рецепторами лактотропоцитов. После однократного приема каберголина период полувыведения его из плазмы у здоровых добровольцев составляет 63–68 ч, у больных с гиперпролактинемией — 79–115 ч. Препарат подвергается метаболизму в печени. Прием пищи заметно влияет на всасывание каберголина. Показания к применению аналогичны таковым у бромокриптина.

Тиреотропный гормон (ТТГ) (тиротропин, тиреостимулирующий гормон), вырабатываемый у позвоночных животных и человека передней долей гипофиза, контролирует развитие и функции щитовидной железы. По химической природе тиреотропин — сложный белок (гликопротеид). Стимулирует расщепление белка тиреоглобулина в фолликулах щитовидной железы и выделение в кровь активных тиреоидных гормонов — тироксина и трийодтиронина; способствует увеличению фолликулярных клеток, поглощению йода и синтезу тироксина. Механизм действия связан с его способностью стимулировать синтез цАМФ, который активирует расщепление тиреоглобулина. Препараты ТТГ и лактотропного гормона (лактин) в медицинской практике широко не применяются. Препарат *тиротропин* применяется в сочетании с препаратами гормонов щитовидной железы при недостаточности щитовидной железы и для дифференциальной диагностики микседемы.

Передняя доля гипофиза выделяет ряд гонадотропных гормонов. Половой специфичностью они не обладают.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) у женщин способствует развитию яичников и созреванию в них фолликулов, у мужчин усиливает образование сперматозоидов (сперматогенез). В некоторой степени он усиливает продукцию тестостерона клетками, вырабатывающими сперматозоиды. Этот тестостерон почти не попадает в кровь и имеет «местное значение», способствуя созреванию и повышению жизнестойкости сперматозоидов.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) у женщин способствует переходу развитого фолликула в желтое тело (лютеум) и удлиняет время существования желтого тела. У мужчин ЛГ стимулирует синтез тестостерона интерстициальными клетками яичек и его поступление в кровяное русло. Под влиянием ЛГ поддерживается уровень холестерина в крови. Он также значительно мобилизирует жиры. ФСГ потенцирует действие ЛГ.

Лактотропный гормон (пролактин). Свое название этот гормон получил за то, что он стимулирует секрецию молока в молочных железах после родов. У женщин пролактин усиливает гормональную функцию желтого тела и прогестерона (гормона, «сохраняющего» беременность). Продукция его регулируется гипоталамусом. Имеется гормон, угнетающий высвобождение лактотропного гормона. Предположительно это дофамин, так как его антагонисты (антипсихотические средства) усиливают секрецию лак-

тотропного гормона, а агонисты (бромокриптин, леводопа) угнетают ее. *Лактин* назначают для повышения лактации в послеродовом периоде.

Из гипоталамуса выделен гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) — гонадолиберин (гонадорелин). Синтетические полипептидные аналоги естественного гонадотропного гормона стимулируют рецепторы мембран гонадотропных клеток аденогипофиза. Это приводит к увеличению продукции и выделения этими клетками ЛГ и ФСГ. Были синтезированы его аналоги — *лейпрорелин*, *бусерелин*, *трипторелин*. Бусерелин назначают в виде капель в нос ($T_{1/2}$ 3 ч) или в/м один раз в 28 суток.

Даназол (Данол) — синтетический препарат, который относится к производным 17-α-этинилтестостерона. Частичный агонист, связывающийся с андрогенными, гестагенными и кортикостероидными рецепторами, что приводит к подавлению выделения половых гормонов и снижению пролиферации гормонозависимых тканей. Применяют внутрь ($T_{1/2}$ 12 ч) при эндометриозе и обусловленном им бесплодии, первичной меноррагии, гинекомастии, маточных кровотечениях. Снижает сперматогенез.

Продукцию гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов гипофиза активируют путем блокады эстрогенных рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы. Применяют препараты с антиэстрогенным действием, проникающие через ГЭБ. *Кломифен* (Кломид, Клостилбегит) — синтетическое антиэстрогенное средство. В небольших дозах благодаря механизму отрицательной обратной связи кломифен и его аналоги усиливают секрецию гонадотропинов (пролактина, ФСГ и ЛГ) и стимулируют овуляцию. При малом содержании в организме эндогенных эстрогенов кломифен проявляет умеренный эстрогенный эффект, однако при высокой концентрации собственных эстрогенов оказывает антиэстрогенное действие. Уменьшая содержание циркулирующих эстрогенов, индуцирует преходящее усиление выброса гонадотропинов; в больших дозах может тормозить его. Используется для стимулирования овуляции при ановуляторной дисфункции яичников, бесплодии, маточных кровотечениях дисфункционального генеза, некоторых формах аменореи и др. Благодаря гонадотропному влиянию этот препарат применяют при андрогенной недостаточности, олигоспермии у мужчин и при задержке полового и физического развития у подростков. При приеме внутрь хорошо всасывается. Период полувыведения составляет 5–7 дней, может приводить к нарушениям зрения, меноррагиям и синдрому гиперстимуляции яичников (при отмене); сопровождается приливами, дискомфортом в области желудка и кишечника, рвотой, депрессией, судорогами, а также расстройствами зрения. Кроме того, кломифен достаточно нейротоксичен, что выражается в появлении бессонницы, головной боли, головокружений.

Гонадотропин хорионический (Прегнил, Хорагон) — естественный человеческий хорионический гонадотропин, получают из мочи беременных. Он способствует овуляции, стимулирует образование и выделение прогестерона и эстрогенов. У мужчин стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выделение тестостерона. Побочные действия: головная боль, раз-

дражительность, депрессия, задержка жидкости в организме. Противопоказания: опухоль гипофиза, гормонозависимые злокачественные опухоли.

Менотропин (Меногон, ХуМоГ) получают из мочи женщин в постменопаузном периоде. Препарат содержит равные количества (по 75 МЕ) естественных человеческих гипофизарных ФСГ и ЛГ. У женщин препарат индуцирует созревание фолликула, у мужчин — сперматогенез. Показания к применению: ановуляторное бесплодие у женщин, нарушение сперматогенеза у мужчин. Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников, кисты яичников. Противопоказания: опухоли гипофиза, яичников, яичек.

Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) (меланотропин), пептидный гормон гипофиза, продуцируется у человека в основном средней частью аденогипофиза. Препарат МСГ *интермедин* применяют при лечении дистрофических изменений сетчатки, гемералопии, пигментного ретинита, миопического хориоретинита. Назначают в виде 5% раствора по 3 капли в конъюнктивальный мешок каждого глаза.

Гормоны задней доли гипофиза — окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон (АДГ)) являются пептидами. Основной эффект окситоцина — стимулирующее влияние на миометрий. Препарат стимулирует окситоциновые рецепторы матки, повышая тонус и сократительную активность миометрия. Особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последний период беременности и в течение нескольких дней после родов. Окситоцин усиливает сокращение гладкомышечных элементов альвеол и облегчает выделение молока. Также окситоцин облает слабым вазопрессиноподобным антидиуретическим действием. Инактивируется в организме окситоциназой (аминопептидазой). *Окситоцин* применяют как лекарственный препарат для стимуляции родов и остановки послеродовых кровотечений, а также для стимуляции лактации. Выпускается в чистом виде (дозируется в единицах действия — ЕД, вводят в/м, в/в), а также содержится в препарате питуитрине (водный экстракт задней доли гипофиза). Синтетическое производное окситоцина — дезаминоокситоцин. В отличие от окситоцина он устойчив к действию ферментов и оказывает более длительный эффект.

Вазопрессин представляет собой пептид, включающий девять аминокислот, с периодом полураспада 2–4 мин. Для АДГ существуют два типа рецепторов: V_1 и V_2. Рецепторы V_2, опосредующие главный физиологический эффект гормона, обнаружены на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек и дистальных канальцев — наиболее важных клеток-мишеней для АДГ, которые относительно непроницаемы для молекул воды. В отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки (норма 1,0–1,5 л в сутки). Связывание АДГ с V_2 стимулирует аденилатциклазную систему и активацию протеинкиназы А. В свою очередь, протеинкиназа А фосфорилирует белки, стимулирующие экспрессию гена мембранного белка — аквапорина-2. Аквапорин-2 перемещается к апикальной мембране собирательных канальцев и встраивается в нее, образуя водные каналы. Это обеспечивает избирательную проницаемость мембраны клеток для воды, которые свободно диффундируют в клетки почечных канальцев и затем поступают в интер-

стициальное пространство (реабсорбция воды). При связывании с V_1-рецепторами, находящимися в артериальных сосудах, происходит их стимуляция, в ангиомиоцитах накапливается инозитол-1,4,5-трифосфат и увеличивается содержание Ca^{2+}. Это приводит к повышению тонуса сосудов и увеличению АД. Вазопрессин стимулирует агрегацию тромбоцитов и повышает активность VIII фактора свертывания крови.

Синтетический аналог вазопрессина, а также химический препарат дезамино-8-D-арганин-вазопрессин *Десмопрессин* (Минирин) применяют для лечения несахарного диабета, острой полиурии, гемофилии А и болезни Виллебранда. Препарат назначают в виде капель в нос, растворов для подкожного, внутривенного и внутримышечного введения. Побочные эффекты: гипертензия, головная боль, спазм кишечника. Противопоказания: задержка жидкости в организме, анурия, недостаточность кровообращения, требующая назначения диуретиков.

Ранее использовались *питуитрин*, *адиурекрин* (сухой питуитрин) — препараты, получаемые из задней доли гипофиза рогатого скота и свиней, содержащие гормоны задней доли гипофиза, главным образом вазопрессин.

Таблица 31.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Формы выпуска	Информация для пациента
Тетракозактид (*Tetracosactidum*)	Кортикотропин	Флаконы с лиофилизированным порошком для приготовления р-ров для в/м введения во флаконах по 10, 20, 30 и 40 ЕД 1 ампула с 1 мл суспензии для инъекций содержит тетракозактида гексаацетата 1 мг	Вводят по 10–20 ЕД 3–4 раза в сутки в течение 2–3 недель. К концу лечения дозу уменьшают до 20–30 ЕД в сутки. Назначают в первые 3 дня по 1 мг ежедневно в/м (в тяжелых случаях — каждые 12 ч), затем по 0,5–1 мг каждые 2–3 дня или далее 1 мг еженедельно
	Синактен-Депо	Ампулы по 1 мл суспензии для инъекций содержат тетракозактида гексаацетата 1 мг; в упаковке 10 шт.	
Соматропин (*Somatropinum*)	Генотропин Крескормон Растан Сайзен Соматропин Хуматроп	Картриджи двухсекционные (с лиофилизатом в одной секции и растворителем в другой)	Предпочтительно п/к и в/м, вводить препарат следует медленно

Продолжение табл. 31.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Формы выпуска	Информация для пациента
Соматостатин (*Somatostatinum*)	Стиламин	Ампулы с лиофилизированным порошком соматостатина 250 или 3000 мкг; в комплекте с растворителем в ампулах по 2 мл (0,9% р-р хлорида натрия)	Порошок смешивают с растворителем, вводят в/в струйно медленно
Октреотид (*Octreotidum*) синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гормона роста человека	Октреотид	Ампулы с р-ром для в/в и п/к введения 50, 100 мкг/мл	П/к, в/в (капельно)
	Гереф Тиротропин-альфа Тироген	Ампулы по 50 мкг сухого вещества для инъекций. Флаконы по 5 мл или 10 мл, содержащие по 10 ЕД лиофилизированного порошка тиротропина. К каждому флакону прилагается ампула с растворителем — 1 мл 0,9% изотонического р-ра натрия хлорида	Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от массы тела пациента. Препарат в дозе 1 мкг/кг вводят в/в быстро (в течение 30 с) в утренние часы натощак. С лечебной целью тиротропин вводят п/к или в/м по 10 ЕД в день в течение 5–7 дней подряд. С диагностической целью тиротропин вводят п/к или в/м 10 ЕД однократно
Бусерелин (*Buserelinum*)	Бусерелин	Спрей назальный дозированный 0,15 мг/доза. По 17,5 мл (не менее 187 доз) препарата во флаконах	В/м, п/к, интраназально. Доза и способ применения зависят от нозологии заболевания
	Бусерелин-депо	Лиофилизат, содержащий 3,75 мг бусерелина для в/м введения, во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл	
Кломифен (*Clomiphenum*)	Клостилбегит Кломид	Таблетки по 50 мг	Женщинам — по 50 мг 1 раз в сутки перед сном, начиная с 5-го дня менструального цикла, в течение 5 дней (при отсутствии цикла — в любое время). Мужчинам назначают по 50 мг 1–2 раза в день в течение 3–4 месяцев

Окончание табл. 31.3

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Формы выпуска**	**Информация для пациента**
Менотропины (*Menotropina*)	Меногон Менопур ХуМоГ	Ампулы с лиофилизатом для приготовления р-ра для инъекций по 75 МЕ лиофилизата + ампула с растворителем по 1 мл р-ра	Лечение менотропинами проводится врачом, имеющим опыт лечения бесплодия. Начальная доза (75–150 ЕД) повышается до появления эффекта, в/м. При гипогонадотропном гипогонадизме, дисспермии, задержке темпов полового созревания у мужчин 1000–2000 ЕД 2–3 раза в неделю; при крипторхизме детям в возрасте до 6 лет по 500–1000 ЕД 2–3 раза в неделю, старше 6 лет по 1500 ЕД 2–3 раза в неделю; курс 6 недель. Для индукции овуляции после лечения хумегоном 5000–10000 ЕД, однократно
Гонадотропин хорионический (*Gonadotropinum chorionicum*)	Прегнил Профази Хорал	Ампулы с лиофилизированным порошком для приготовления инъекционного раствора содержат человеческого хорионического гонадотропина 500, 1500 или 5000 МЕ	
Окситоцин (*Oxytocinum*)	Окситоцин	Ампулы по 1 мл р-ра для инъекций содержат окситоцина 5 МЕ	В/м, в/в (медленно). По 1–3 ЕД; при кесаревом сечении 5 ЕД; при атоническом кровотечении в/м или п/к 5–10 ЕД
Десмопрессин (*Desmopressinum*)	Десмопрессин	Флаконы по 1 мл капель для носа содержат десмопрессина ацетата 0,1 мг (1 капля — 5 мкг)	Интраназально, при несахарном диабете: по 1–3 капли 2–3 раза в сутки. При ночном недержании мочи: 2–10 капель на ночь Центральный несахарный диабет: начальная доза для детей старше 4 лет и взрослых составляет 0,1 мг 1–3 раза в день. Первичный ночной энурез: начальная доза для детей старше 5 лет и взрослых составляет 0,2 мг на ночь. Ночная полиурия у взрослых: начальная доза составляет 0,1 мг на ночь
	Натива Минирин	Таблетки подъязычные по 60, 120 и 240 мкг	

31.1.2. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Кальцитонин

***Препараты гормонов щитовидной железы*:** левотироксин натрия, лиотиронин.

Структурными единицами щитовидной железы являются фолликулы, группа которых окружена соединительнотканными перегородками. Щитовидная железа вырабатывает два гормона: 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (T_4, тироксин).

Главными компонентами системы регуляции уровня тиреоидных гормонов являются тиреолиберин (ТТ-рилизинг-фактор (ТРФ) гипоталамуса), тиреотропин, T_3 и T_4. Гормоны T_3 и T_4 тормозят свой собственный синтез по механизму обратной связи. Очевидно, медиатором этого процесса является T_3, так как T_4 в гипофизе дейодируется. При этом ингибируется высвобождение тиреотропина. Гормон T_3 также может подавлять высвобождение или секрецию ТРФ. Стимулом для повышения секреции ТРФ и ТТГ, таким образом, становится понижение концентрации тиреоидных гормонов в крови.

Эндокринная функция щитовидной железы зависит от поступления в организм йода и его соединений. Неорганические йодиды усваиваются легко, причем избыток йода не изменяет функции нормальной железы. Под влиянием пероксидазы из йодидов высвобождается атомарный йод. Взаимодействуя в щитовидной железе с тирозином, он образует 3,5-дийодтирозин. Сопряжение двух его молекул дает тироксин, или 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (T_4), содержащий до 65% йода. В щитовидной железе синтезируются также 3,5,3-трийодтиронин (T_3) и 3,3'-дийодтиронин, обладающие гормональной активностью. Соединяясь с белком, тироксин образует йод-тиреоглобулин, который депонируется в фолликулах щитовидной железы. По мере надобности он расщепляется протеазами, и в кровь поступает тироксин, который фиксируется всеми тканями и частично разрушается в них. Как гормон диссимиляции тироксин ускоряет катаболические процессы в организме, способствует мобилизации и интенсивному расходованию его энергетических ресурсов («калоригенный эффект»). Тироксин влияет на все виды обмена веществ и в конечном итоге контролирует рост и общее развитие организма. Гормоны щитовидной железы разобщают процессы окисления и фосфорилирования и усиливают тканевое дыхание. Дефицит тироксина резко снижает, а избыток значительно усиливает окислительные процессы, катализируемые ферментами флавопротеинами. Тироксин способствует всасыванию глюкозы, стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз и вызывает глюкозурию. При микседеме он оказывает прямое влияние на сердце. Уменьшая гидрофильность коллоидов, тироксин усиливает диурез. Действие гормонов щитовидной железы во многом напоминает адреномиметический эффект. При гипофункции щитовидной железы, обусловленной дефицитом тиреотропина (спорадический зоб) или недостатком йода в почве, воздухе, воде или пище (эндемический зоб), у детей наступает задержка роста, умственного и полового развития с замедлением обмена веществ. Частичное удаление или атрофия щитовидной железы у взрослых людей вызывает слизистый отек (микседему) или гипотиреоз. Его характерными симптомами являются снижение основного обмена, зоб, облысение, сухость кожи, отек лица и конечностей, гиперхолестеролемия, анемия и сердечная недостаточность. Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы предусматривает применение препаратов-предшественников ее гормонов, а также ингибиторов эндокринной функции железы или прямых антагонистов ее гормонов.

Трийодтиронин в 3–5 раз более активен, чем тироксин, и действует быстрее, так как меньше связывается с белками крови (циркулирует в крови

преимущественно в свободном виде) и быстрее проникает через клеточные мембраны. В медицинской практике при гипотиреозе (заместительная терапия) применяют синтетические аналоги тироксина (левотироксин натрия) и трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин). Назначают левотироксин натрия и лиотиронин (в относительно малых дозах) при недостаточной функции щитовидной железы и в более высоких дозах (не вызывающих гипертиреоза, но достаточных для подавления тиреотропной активности) при избыточной тиреотропной функции гипофиза. Для восполнения дефицита йода в состав этих препаратов часто включают калия йодид или назначают его дополнительно. Используют также комбинированные препараты, содержащие тиреоидные гормоны и в ряде случаев добавки калия йодида.

Левотироксин натрия (L-тироксин, Эутирокс) — синтетический аналог тироксина. Клинический эффект при гипотиреозе проявляется через 3–5 суток. Ранний диффузный гиперпластический зоб уменьшается или исчезает в течение 3–6 месяцев, при поздних узловых стадиях значительная редукция размеров щитовидной железы отмечается лишь в 30% случаев, но почти у всех пациентов предупреждается ее дальнейший рост. C_{max} в сыворотке крови достигается примерно через 5–6 ч после приема.

Левотироксин натрия

В различных тканях происходит монодейодирование левотироксина натрия с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов.

Показания к применению: гипотиреоидные состояния различной этиологии (в том числе обусловленные хирургическим или медикаментозным воздействием), профилактика рецидива узлового зоба после резекции щитовидной железы, диффузный токсический зоб (в виде комбинированной или монотерапии); рак щитовидной железы после оперативного лечения (с целью подавления рецидива опухоли и в качестве заместительной терапии), в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

Побочные действия: тахикардия, нарушение сердечного ритма, боль за грудиной, тремор, беспокойство, снижение массы тела, диарея, алопеция, расстройство функции почек у детей, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд кожи).

Лиотиронин (Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми) — синтетический гормон щитовидной железы, левовращающий изомер трийодтиронина. В малых дозах оказывает анаболический, а в больших — катаболический эф-

фект. Угнетает выработку тиреотропного гормона. После приема внутрь 95% всасывается в течение 4 ч. В крови прочно связывается с белками.

Комбинированные препараты, содержащие тиреоидные гормоны: *Новотирал* — комбинированный препарат, содержащий 75 мкг левотироксина натрия и 15 мкг лиотиронина. *Тиреоидин* — препарат, получаемый из высушенных и обезжиренных щитовидных желез скота. Препарат содержит левовращающие изомеры обоих тиреоидных гормонов. Действует аналогично лиотиронину, но несколько слабее (в 3–5 раз) влияет на обмен веществ. Показания и противопоказания сходны с таковыми у лиотиронина.

Антагонистами гормонов щитовидной железы являются антитиреоидные препараты.

Антитиреоидные препараты: тиамазол, пропилтиоурацил, радиоактивный йод, калия йодид

Гиперпродукция гормона щитовидной железы — тироксина приводит к развитию тяжелых заболеваний (тиреотоксикоз, базедова болезнь, тиреотоксический зоб), которые лечат с помощью фармакотерапии, хирургии или их сочетания.

Антитиреоидные препараты (фармакотерапия) для лечения гиперфункции щитовидной железы применяются очень широко. Одним из основных синтетических средств этой группы является тиамазол, сюда же относятся пропилтиоурацил и радиоактивный йод. Механизм их действия связан с уменьшением йодирования тироксина в щитовидной железе путем блокады включения атома йода в молекулу тироксина. Они ускоряют выведение из щитовидной железы йодидов, угнетают активность ферментных систем, участвующих в окислении йодидов с торможением йодирования тиреоглобулина и задержкой превращения дийодтирозина в три- и тетрайодтирозин, или с торможением выброса тиреотропного гормона гипофиза.

Тиамазол (Мерказолил) блокирует пероксидазу и угнетает йодирование тирозина. В результате уменьшается синтез трийодтиронина и тироксина. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. Концентрируется в ткани щитовидной железы. Медленно метаболизируется в щитовидной железе, а также в почках и печени. Применяют внутрь при диффузном токсическом зобе. Побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, увеличение размеров щитовидной железы.

NH
S
N
CH_3

Тиамазол

Пропилтиоурацил (Пропицил) блокирует тиреоидную пероксидазу и угнетает превращение ионизированного йода в активную форму (элементарный йод). Экстратиреоидное действие заключается в торможении периферической трансформации тетрайодтиронина в трийодтиронин.

Устраняет или ослабляет тиреотоксикоз. Обладает зобогенным эффектом (увеличивает размеры щитовидной железы), обусловленным повышением секреции тиреотропного гормона гипофиза в ответ на понижение концентрации гормонов щитовидной железы в крови. Показания: тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы), подготовка к резекции щитовидной железы или к лечению радиоактивным йодом.

O
NH
H_3C N S
H

Пропицил

Препараты *радиоактивного йода* широко используют за рубежом, где они считаются антитиреоидными средствами «первого ряда». Радиоактивный йод захватывается щитовидной железой и включается в тироглобулин. Изотоп излучает γ-лучи и β-частицы; при этом β-частицы оказывают цитотоксическое действие на клетки эпителия фолликулов. Период полураспада радиоактивного изотопа йода — 8 суток, при этом излучение регистрируют около 2 месяцев. После однократного применения антитиреоидное действие радиоактивного йода сохраняется в течение 1–2 месяцев.

Калия йодид (Йодбаланс, Йодид, Йодомарин) — препарат неорганического нерадиоактивного йода; фармакологические эффекты зависят от применяемых доз и содержания йода в организме. При недостатке йода препарат возмещает его дефицит и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов. Это свойство может быть использовано при гипотиреозе. При исходно нормальном содержании йода в организме препарат по принципу отрицательной обратной связи угнетает инкрецию ТТГ аденогипофизом. Это свойство может быть использовано для профилактики эндемического зоба. Накапливаясь в щитовидной железе, калия йодид защищает ее от действия радиации, препятствуя накоплению радиоактивного йода. В качестве индивидуального препарата калия йодид используют для профилактики развития зоба при недостаточности йода (в дозе 100–200 мкг в сутки). Побочные реакции: тахикардия, аллергические реакции, бессонница. Также калия йодид используют в комбинации с препаратами тиреоидных гормонов для лечения гипотиреоза. *Йодтирокс* представляет собой комбинированный препарат, содержащий 100 мкг левотироксина натрия и 130,8 мкг калия йодида. *Тиреокомб* — комбинированный препарат, содержащий 70 мкг левотироксина натрия, 10 мкг лиотиронина и 150 мкг калия йодида.

Кальцитонин представляет собой пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислотных остатков, который в норме секретируется преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы (С-клетками). Уровень секреции кальцитонина регулируется сывороточ-

ной концентрацией ионов кальция и в высокой степени зависит от возраста и пола. Кальцитонин заметно снижает выход кальция из костей при состояниях, связанных с резко повышенной скоростью резорбции и образования костной ткани. Препарат подавляет активность остеокластов и стимулирует образование и активность остеобластов; угнетает остеолиз, снижая повышенное содержание кальция в сыворотке крови. Кроме того, усиливает выделение кальция, фосфора и натрия с мочой за счет снижения их реабсорбции в почечных канальцах. Однако концентрация кальция в сыворотке не опускается ниже значений нормы. Синтетический кальцитонин лосося *Миакальцик* по активности превосходит синтезированный кальцитонин человека *Цибакальцин* в 30–40 раз и действует более продолжительно. Биодоступность кальцитонина лосося как при внутримышечном, так и подкожном введении составляет около 70%, а при интраназальном применении — 3–5% по отношению к биодоступности препарата, применяемого парентерально. Препарат Миакальцик быстро всасывается через слизистую оболочку носа и его C_{max} в плазме достигается в течение первого часа (в среднем через 10 мин). Препарат выпускают в дозированном назальном аэрозоле. Эффект развивается в течение часа после ингаляции ($T_{1/2}$ 16–43 мин). Суточную дозу (200–400 МЕ) можно ввести одномоментно.

Побочные эффекты у всех препаратов кальцитонина схожи: приливы, головокружение, повышение АД. Противопоказания: гипокальциемия.

31.1.3. Препараты гормонов паращитовидной железы

Группа включает паратиреоидный гормон (Паратиреоидин, Преотакт), терипаратид (Форстео).

Паращитовидные железы — четыре небольшие железы, расположенные на шее около щитовидной железы. Выделяемый ими в кровоток гормон — паратиреоидный, или паратгормон — представляет собой белок, состоящий из 84 аминокислотных остатков, соединенных в одну цепь. Активность паращитовидных желез зависит от уровня кальция в крови: при его снижении секреция паратиреоидного гормона возрастает. Для заболеваний, связанных с низким содержанием кальция в крови, в частности рахита и почечной недостаточности, характерно повышение активности паращитовидных желез и увеличение их размеров. Основная функция этих желез заключается в поддержании практически постоянного нормального уровня кальция в крови, несмотря на колебания поступления его с пищей.

Действие паратиреоидного гормона направлено на повышение концентрации кальция и снижение концентрации фосфора в крови (между этими показателями существуют реципрокные отношения). Указанное действие обеспечивается влиянием паратиреоидного гормона на выведение почками кальция (тормозит) и фосфора (ускоряет), а также стимуляцией им выхода кальция и фосфора из костей в кровь. В практической медицине применяют препарат гормона паращитовидной железы паратгормона — *паратиреоидный гормон* (Паратиреоидин, Преотакт).

Паратиреоидин — водный раствор специфических гормональных веществ, получаемый кислотным гидролизом околощитовидных желез крупного рогатого скота и других млекопитающих, употребляемых в пищу человеком. Препарат консервирован трикрезолом и биологически стандартизован, в 1,0 мл паратиреоидина для инъекций должно содержаться 20 ЕД препарата.

Преотакт — рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, используется в виде подкожных инъекций 20 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Назначают в качестве средства для предупреждения и лечения тетании (приступы судорог и повышенная возбудимость нервной системы), обусловленной низким уровнем кальция в крови, особенно при недостаточной секреторной функции паращитовидных желез (гипопаратиреозе), при младенческой тетании — спазмофилии. Препарат паратгормона является биологически стандартизированным, что обеспечивает точность дозирования при применении. Действие препарата начинается через 4 ч и продолжается около суток. При длительном применении может сформироваться толерантность. Именно поэтому препарат стоит отменить сразу после устранения гипокальциемии. При правильно выбранной дозе уже через сутки после начала иньекций наступает значительное ослабление судорожных явлений. Уровень кальция в крови постепенно повышается и через 7–8 дней после начала инъекций паратгормона достигает нормы. Одновременно назначают препараты кальция.

Терипаратид (Форстео) является активным фрагментом эндогенного человеческого паратгормона. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на костную ткань и почки, как и паратгормон. Ежедневное однократное введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей. Через 2 ч после введения терипаратида наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного Ca^{2+}, которое достигает максимальных значений через 4–6 ч и возвращается к исходному уровню в течение 16–24 ч. На фоне лечения терипаратидом увеличивается минеральная плотность костной ткани всего тела на 5–10% . Метаболизируется в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующим выведением через почки. Подобно эндогенному паратгормону, терипаратид не кумулирует в костях или других тканях. Показания: лечение остеопороза у женщин в постменопаузном периоде. Лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом у мужчин.

31.1.4. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства

В настоящее время лекарственные средства, используемые при недостаточности внутренней секреции поджелудочной железы, представлены различными группами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства заместительной терапии
  Препараты инсулина: Хумалог, НовоРапид Пенфилл, Актрапид НМ, Биосулин Н, Хумодар Б, Лантус
- Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина
  Блокаторы АТФ-зависимых калиевых каналов В-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы
  - Производные сульфонилмочевины: глибенкламид, гликлазид, глимепирид
  - Производные бензойной кислоты: репаглинид
  - Производные D-фенилаланина: натеглинид
- Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани
  Бигуаниды: метформин
- Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину
  Тиазолидиндионы: пиоглитазон, росиглитазон
- Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонком кишечнике
  Ингибиторы альфа-глюкозидаз: акарбоза
- Инкретиномиметики
  - Препараты рецепторного действия (агонисты инкретиновых рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1)): эксенатид
  - Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инактивирующей ГПП-1 инкретин: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин
- Ингибиторы продукции глюкагона
  Синтетический аналог амилина: Прамлинтид

Средства заместительной терапии или препараты гормонов поджелудочной железы: препараты инсулина (Хумалог, НовоРапид Пенфилл, Актрапид НМ, Биосулин Н, Хумодар Б, Лантус).

Поджелудочная железа — пищеварительная и эндокринная железа, состоит из двух типов ткани, выполняющих совершенно разные функции. Собственно ткань поджелудочной железы составляют мелкие дольки — ацинусы. Дольки почти целиком состоят из клеток, секретирующих сок поджелудочной железы (панкреатический сок, от лат. *pancreas* — поджелудочная железа). Панкреатический сок содержит пищеварительные ферменты. Между дольками вкраплены многочисленные группы клеток, не имеющие выводных протоков, — так называемые островки Лангерганса. Островковые клетки выделяют гормоны инсулин и глюкагон.

Эндокринные функции: островки Лангерганса функционируют как железы внутренней секреции (эндокринные железы), выделяя непосредственно в кровоток глюкагон и инсулин — гормоны, регулирующие метаболизм углеводов. Эти гормоны обладают противоположным действием: глюкагон повышает, а инсулин понижает уровень сахара в крови.

Инсулин — полипептид, состоящий из двух цепей с разным количеством аминокислотных остатков (цепь А — 21, цепь В — 30). Полипептидные цепи соединены между собой двумя дисульфидными связями.

Поджелудочная железа человека секретирует до 40–50 ЕД инсулина в сутки, что соответствует 15–20% общего количества гормона в этой железе. Секреция инсулина — энергозависимый процесс, происходящий с участием системы микротрубочек и микрофиламентов островковых В-клеток и ряда медиаторов. Повышение концентрации глюкозы в крови — главный физиологический стимул секреции инсулина. Пороговой для секреции инсулина является концентрация глюкозы натощак 80–100 мг% (4,4–5,5 ммоль/л), а минимальная реакция достигается при концентрации глюкозы 300–500 мг% (16–27,7 ммоль/л). На высвобождение инсулина влияет множество гормонов. α-Адренергические агонисты стимулируют секрецию инсулина, по-видимому, этот механизм лежит в основе действия желудочного ингибиторного пептида, который повышает секрецию инсулина, а также в основе эффектов высоких концентраций ТТГ, АКТГ, гастрина, секретина, холецистокинина и энтероглюкагона. При хроническом воздействии избыточных количеств гормона роста, кортизола, плацентарного лактогена, эстрогенов и прогестинов секреция инсулина также повышается. Секрецию инсулина стимулируют многие лекарственные препараты, однако в терапевтических целях чаще всего используются производные сульфонилмочевины.

Действие инсулина зависит от рецепторов на поверхности клеток-мишеней, которые его связывают. Затем инсулин проникает внутрь клеток. Чувствительность тканей к инсулину зависит от количества таких рецепторов. При некоторых видах сахарного диабета (в частности, у пожилых лиц при ожирении) имеется устойчивость к лечению инсулином именно из-за малого количества рецепторов, тогда как секреция инсулина сохранена или даже повышена.

Механизм действия инсулина внутри клетки связан с активизацией цАМФ. Инсулин влияет также на цитоплазматическую мембрану, увеличивая поглощение и использование глюкозы мышцами и жировой тканью (с увеличением отложения жира). В конечном счете его эффект сводится к снижению содержания глюкозы в крови благодаря ее активному поглощению тканями и уменьшению распада гликогена в печени. При содержании сахара в крови ниже 10 ммоль/л (или 180 мг%) прекращаются глюкозурия и явления осмотического диуреза, то есть полиурия. Наряду с улучшением утилизации глюкозы под влиянием инсулина усиливается поглощение клетками аминокислот и калия, а также синтез белка. При диабете с дефицитом инсулина больные чаще обезвожены, за счет распада жиров имеется кетоацидоз. Показанием к терапии инсулином является инсулинозависимый сахарный диабет I типа, а также некоторые другие формы инсулинозависимого диабета. Уровень эндогенного инсулина в крови колеблется в течение дня, максимально повышаясь после еды. Инсулин применяется парентерально.

Попадая в кровь, он в дальнейшем инактивируется в печени. Около 10% его выводится с мочой. $T_{1/2}$ инсулина составляет 10 мин. Это создает

трудности при восполнении недостаточности секреции инсулина и требует создания пролонгированных препаратов, которые вводятся только под кожу или внутримышечно.

Физиологические эффекты инсулина: инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие (рис. 31.5). Инсулин — единственный гормон, снижающий содержание глюкозы в крови, это реализуется через:

- усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;
- активацию ключевых ферментов гликолиза;
- увеличение интенсивности синтеза гликогена — инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путем полимеризации ее в гликоген;
- уменьшение интенсивности глюконеогенеза — снижается образование в печени глюкозы из различных веществ.

Анаболические эффекты инсулина:

- усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина и валина);
- усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;
- усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;
- усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию — в жировой ткани и печени инсулин способствует превраще-

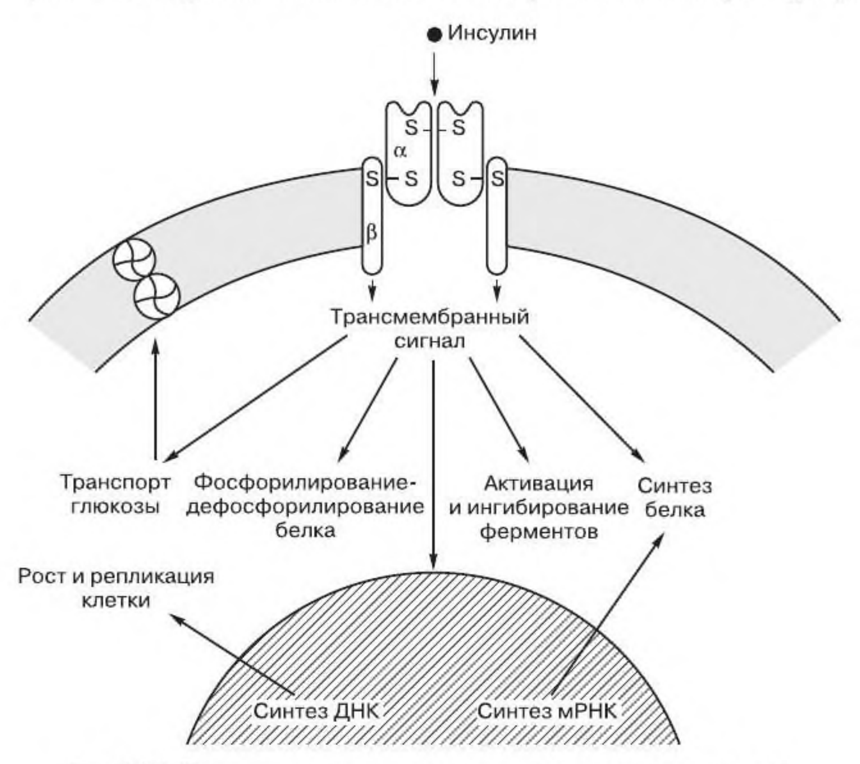


Рис. 31.5. Процессы, запускаемые при связывании инсулина с его рецептором (показаны α- и β-субъединицы рецептора)

нию глюкозы в триглицериды; при недостатке инсулина происходит обратный процесс — мобилизация жиров.

Антикатаболические эффекты инсулина:

- подавляет гидролиз белков — уменьшает деградацию белков;
- уменьшает липолиз — снижает поступление жирных кислот в кровь.

В клинике обычно применяют бычий и свиной инсулины. Они, незначительно отличаясь от человеческого инсулина, являются антигенами, к которым могут вырабатываться антитела. В настоящее время с помощью методов генной инженерии синтезируется человеческий инсулин, не обладающий антигенными свойствами.

Активность препаратов инсулина определяют биологическим путем и выражают в ЕД (1 ЕД инсулина утилизирует 4 г глюкозы). Применяют инсулин только парентерально (п/к, в/м и в/в), поскольку он разрушается в ЖКТ. Инсулин имеет небольшую продолжительность действия (подвергается протеолизу в системном кровотоке). В настоящее время применяют препараты инсулина пролонгированного действия. Их получают методом преципитации инсулина с протамином. В результате получают либо аморфный, либо кристаллический препарат. При введении под кожу такие формы образуют депо, медленно высвобождая инсулин в системный кровоток. Все пролонгированные формы инсулина представляют собой суспензии. Так как у таких форм длительный латентный период, их комбинируют с препаратами инсулина короткого действия.

Современные препараты инсулина могут быть представлены следующими группами (табл. 31.4):

1. Препараты *с быстрым развитием максимального эффекта (* через 1–4 ч) и *кратковременным действием* (4–8 ч).

2. Препараты *со средней скоростью развития максимального эффекта* (через 6–12 ч) и *средней продолжительностью действия* (18–24 ч).

3. Препараты *с медленным развитием максимального эффекта* (через 12–18 ч) и *длительным действием* (24–40 ч).

Препараты инсулина короткого действия особенно быстро начинают действовать при внутривенной инъекции. Такой путь введения показан при лечении прекоматозного и коматозного состояний. Действие пролонгированных инсулинов развивается медленно, поэтому для купирования диабетической комы они не пригодны. Наличие в ряде препаратов белка протамина объясняет довольно частое возникновение аллергических реакций. Пролонгированные инсулины вводят п/к или в/м.

Препараты инсулина имеют ряд недостатков. Инъекции болезненны. На месте инъекций, даже при соблюдении асептики, могут возникать воспалительные реакции. Чувствительность к инсулину варьирует в широких пределах. Резистентность предположительно связана с уменьшением числа рецепторов, снижением их аффинитета и другими причинами. Выработка к инсулину антител может быть причиной его снижения и утраты эффективности.

Таблица 31.4

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Инсулины ультракороткого действия			
Инсулин лизпро (*Insulinum lisprum*)	Хумалог	Суспензия для п/к введения, 100 ЕД/мл. По 3 мл в картридже из нейтрального стекла. По 1 блистеру помещают в пачку картонную или картридж встраивают в шприц-ручку КвикПен™	Гипогликемический эффект развивается через 10–20 мин после п/к введения, пик действия достигается в среднем через 1–3 ч, длительность действия составляет 3–5 ч
Инсулин аспарт (*Insulinum aspartum*)	НовоРапид Пенфилл, НовоРапид ФлексПен		
Инсулин глулизин (*Insulinum glulisinum*)	Апидра		
Препараты инсулина человека короткого действия			
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) (*Insulinum solubile* [*humanum biosyntheticum*])	Актрапид НМ Генсулин Р Хумодар Р	Стеклянные флаконы по 10 мл, 1 мл р-ра для инъекций содержит 100 ЕД (3,5 мг)	Препарат вводится за 30 мин до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы. Актрапид® НМ обычно вводят п/к в область передней брюшной стенки. Если это удобно, то инъекции можно делать также в область бедра, ягодичную область или область дельтовидной мышцы плеча
Инсулин растворимый (полусинтетический) (*Insulinum solubile* [*humanum semisyntheticum*])	Хумодар Р		
Препараты инсулина человека средней длительности действия			
Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный (*Insulinum isophanum* [*humanum biosyntheticum*])	Биосулин Н Генсулин Н Инсуран НПХ Протафан НМ Ринсулин НПХ	Флаконы с суспензией для п/к введения, 100 ЕД/мл. Во флаконах из стекла гидролитического класса 1, укупоренных пробками из бромбутиловой/полиизопреновой резины и пластмассовыми колпачками, по 10 мл; в пачке картонной 1 флакон	Обычно вводят п/к в область бедра. Если это удобно, то инъекции можно делать также в переднюю брюшную стенку, в ягодичную область или в область дельтовидной мышцы плеча. Протафан® НМ и Пенфилл® разработаны для использования с инъекционными системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и иглами НовоФайн® или НовоТвист®

Окончание табл. 31.4

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Инсулин-изофан человеческий полусинтетический (*Insulinum isophanum* [*humanum semisyntheticum*])	Хумодар Б	Картриджи с суспензией для п/к введения, 100 МЕ/мл. В стеклянных картриджах Пенфилл® по 3 мл; в блистерах по 5 картриджей; в пачке картонной 1 блистер	
Инсулины длительного действия			
Инсулин гларгин (*Insulinum glarginum*)	Лантус	Флаконы по 10 мл (100 МЕ/мл)	В подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра, всегда в одно и то же время 1 раз в сутки п/к
Инсулин детемир (*Insulinum detemirum*)	Левемир Пенфилл Левемир ФлексПен		

Наряду с инсулином, препараты которого пригодны только для парентерального применения, существует ряд синтетических соединений, оказывающих гипогликемическое действие и эффективных при приеме внутрь. Основное применение эти ЛС имеют при сахарном диабете типа 2.

Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина. Наряду с инсулином, препараты которого пригодны только для парентерального применения, существует ряд синтетических соединений, оказывающих гипогликемическое действие и эффективных при приеме внутрь (табл. 31.5 и 31.6). Основное применение эти ЛС имеют при сахарном диабете типа 2.

Механизм гипогликемического действия производных *сульфонилмочевины* связан с их способностью блокировать АТФ-зависимые калиевые каналы. Это приводит к открыванию потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция и повышению высвобождения из В-клеток инсулина (рис. 31.6).

Производные сульфонилмочевины обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех пероральных сахароснижающих средств.

На сегодняшний день в мире насчитывается более 20 различных производных сульфонилмочевины. 1-е поколение: толбутамид, хлорпропамид; 2-е поколение: глибенкламид, гликлазид, глипизид; 3-е поколение: глимепирид. В настоящее время в России препараты сульфонилмочевины 1-го поколения практически не применяют.

Основное отличие препаратов 2-го поколения от производных сульфонилмочевины 1-го поколения — бóльшая активность (в 50–100 раз), что позволяет использовать их в более низких дозах и, соответственно, снижает

Таблица 31.5

Сахароснижающие препараты

Название	Суточная доза (г)	Временные характеристики (ч)			
		Начало действия	Макс. эффект. действия	Длит. эффект. действия	Полный срок действ. преп.
Препараты сульфонилмочевины					
Глибенкламид (Манинил)	0,005–0,02	0,7	2,0	6,0	До 12
Гликлазид (Диабетон)	0,08–0,32	0,7	2,0	8,0	До 12
Глимепирид (Амарил)	0,002–0,008	0,5	2,5	22	До 24
Производные бензойной кислоты					
Репаглинид (Новонорм)	0,002–0,016	0,5	1,0	2–4	До 6
Производное аминокислоты D-фенилаланина					
Натеглинид (Старликс)	0,36	0,5	1,0	2–4	6–8
Бигуаниды					
Метморфин (Сиофор, Глюкофаж)	0,25–2,0	0,5	2,0	5–6	До 9
Ингибиторы альфа-глюкозидазы					
Акарбоза (Глюкобай)	0,15–0,6	0,5	1–2	14–24	24

вероятность возникновения побочных эффектов. Отдельные представители гипогликемических производных сульфонилмочевины 1 и 2-го поколения различаются по активности и переносимости. Так, суточная доза препаратов 1-го поколения — толбутамида и хлорпропамида — 2 и 0,75 г соответственно, а препаратов 2-го поколения — глибенкламида — 0,02 г, гликвидона — 0,06–0,12 г. Препараты 2-го поколения обычно лучше переносятся пациентами.

Препараты сульфонилмочевины имеют различную выраженность и продолжительность действия, что и определяет выбор ЛС при назначении. Наиболее выраженным гипогликемическим эффектом из всех производных сульфонилмочевины обладает *глибенкламид* (Манинил). Он используется как эталон для оценки гипогликемического действия вновь синтезируемых препаратов. Мощное гипогликемическое действие глибенкламида обусловлено тем, что он обладает наибольшим сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам В-клеток поджелудочной железы. В настоящее время глибенкламид выпускают как в виде традиционной лекарственной формы, так и в виде микронизированной формы — измельченная особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль за счет быстрого и полного всасывания (биодоступность около 100%) и дающая возможность использовать ЛС в меньших дозах.

Гликлазид (Диабетон) — второе по частоте назначения после глибенкламида пероральное гипогликемическое средство. Помимо того, что гликлазид оказывает гипогликемическое действие, он улучшает гематологи-

Рис. 31.6. Возможный механизм гипогликемического действия производных сульфонилмочевины

ческие показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в том числе поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивает индекс относительной дезагрегации, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства.

Глимепирид (Амарил) представляет собой 3-е поколение препаратов сульфонилмочевины. Скорость ассоциации/диссоциации глимепирида в калиевых каналах выше, чем у других производных сульфонилмочевины. Это и обусловливает более быстрое наступление эффекта, менее выраженный риск гипергликемии, более высокую избирательность глимепирида к калиевым каналам В-клеток по сравнению с калиевыми каналами сердца и сосудов (проявляется в уменьшении количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы). По продолжительности действия превосходит остальные препараты этой группы. Биодоступность при пероральном приеме 100% . Применяется один раз в сутки.

Длительное применение производных сульфонилмочевины может вызвать развитие резистентности, преодолеть которую позволяет комбинированная терапия препаратами инсулина. При сахарном диабете типа 1 сочетание препаратов инсулина с производными сульфонилмочевины дает возможность снизить суточную потребность в инсулине и способствует улучшению течения заболевания, в том числе замедлению прогрессирования ретинопатии, что в определенной степени связано с ангиопротекторной активностью производных сульфонилмочевины (особенно II поколения). Вместе с тем имеются указания на их возможное атерогенное действие. Кроме того, что производные сульфонилмочевины комбинируют с инсулином (такую комбинацию считают целесообразной, если состояние пациента не улучшается при назначении более 100 ЕД инсулина в день), иногда их комбинируют с бигуанидами и акарбозой.

Производные бензойной кислоты (репаглинид). *Репаглинид* (НовоНорм, Диаглинид), несмотря на отличие по химической структуре от производных сульфонилмочевины, также блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных В-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым инкрецию инсулина. Инсулинотропный ответ на прием пищи развивается в течение 30 мин после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается). Как и у производных сульфонилмочевины, основной побочный эффект — гипогликемия. С осторожностью назначают репаглинид пациентам с печеночной и/или почечной недостаточностью.

К производным D-фенилаланина относится *натеглинид* (Старликс). В отличие от других пероральных сахароснижающих средств, эффект натеглинида на секрецию инсулина более быстрый, но менее стойкий. Применяют натеглинид преимущественно для снижения постпрандиальной гипергликемии при диабете типа 2.

Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани. К этой группе относятся бигуаниды, которые начали использовать для лечения сахарного диабета типа 2 в 1970-е годы, не стимулируют секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы. Их действие в основном определяется угнетением глюконеогенеза в печени (в том числе гликогенолиза) и повышением утилизации глюкозы периферическими тканями. Они также тормозят инактивирование инсулина и улучшают его связывание с инсулиновыми рецепторами (при этом повышается усвоение глюкозы и ее метаболизм).

Бигуаниды — *метформин* (Сиофор, Глюкофаж), в отличие от производных сульфонилмочевины, не снижают уровень глюкозы в крови у здоровых людей и у больных диабетом типа 2 после ночного голодания, но существенно ограничивают его возрастание после приема пищи, не вызывая при этом гипогликемию. Быстро всасываются из ЖКТ. Абсолютная биодоступность (натощак) составляет 50–60%. В плазме максимальная концентрация возникает через 2 ч. Прием пищи понижает максимальную концентрацию на 40% и замедляет ее достижение на 35 мин.

Метформин

Гипогликемические бигуаниды — метформин и др. также применяют при сахарном диабете типа 2. Помимо сахароснижающего действия, бигуаниды при длительном применении положительно влияют на липидный обмен. Препараты этой группы тормозят липогенез (процесс, при котором

глюкоза и другие вещества превращаются в организме в жирные кислоты), активируют липолиз (процесс расщепления липидов, особенно содержащихся в жирах триглицеридов, на составляющие их жирные кислоты под действием фермента липазы), понижают аппетит, способствуют уменьшению массы тела. В ряде случаев их применение сопровождается уменьшением содержания триглицеридов, холестерина и ЛПНП (определяемых натощак) в сыворотке крови.

Показанием к назначению бигуанидов является сахарный диабет типа 2 (особенно в случаях, сопровождающихся ожирением) при неэффективности диетотерапии, а также при неэффективности препаратов сульфонилмочевины. При отсутствии инсулина эффект бигуанидов не проявляется.

Бигуаниды могут применяться в комбинации с инсулином при наличии резистентности к нему. Сочетание этих препаратов с производными сульфонамидов показано в случаях, когда последние не обеспечивают полной коррекции нарушений метаболизма. Бигуаниды могут вызывать развитие молочнокислого ацидоза (лактацидоз), что ограничивает применение некоторых препаратов этой группы. Бигуаниды противопоказаны при наличии ацидоза и склонности к нему (провоцируют и усиливают накопление лактата), при состояниях, сопровождающихся гипоксией (в том числе сердечной и дыхательной недостаточности, острой фазе инфаркта миокарда, острой недостаточности мозгового кровообращения, анемии) и др.

Побочные эффекты бигуанидов отмечаются чаще, чем у производных сульфонилмочевины (20% против 4%), прежде всего это побочные реакции со стороны ЖКТ: металлический привкус во рту, диспептические явления и др. В отличие от производных сульфонилмочевины, гипогликемия при применении бигуанидов (например, метформина) возникает очень редко.

Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину. В эту группу входят тиазолидиндионы.

Тиазолидиндионы (глитазоны) — это группа препаратов, в основе химической структуры которых лежит тиазолидиновое кольцо. В эту новую группу противодиабетических средств входят *пиоглитазон* (Амальвия, Пиоглит, Диаглитазон) и *росиглитазон* (Авандия). ЛС этой группы повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках. Тиазолидиндионы являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). У человека эти рецепторы находятся в основных для действия инсулина тканях-мишенях: жировой ткани, скелетной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPARγ регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контролирование продукции, транспорта и утилизации глюкозы. Кроме того, PPARγ-чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот.

Для проявления действия тиазолидиндионов необходимо присутствие инсулина. Эти ЛС снижают инсулинорезистентность периферических тка-

ней и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов, увеличивают концентрацию ЛПВП и холестерина; предотвращают гипергликемию натощак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина. *Пиоглитазон* при применении внутрь быстро всасывается, попадает в плазму крови через 30 мин, в плазме максимальная концентрация достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени (при участии цитохрома Р450) с образованием двух активных метаболитов. Применяют один раз в сутки как в монотерапии, так и в комбинации с производными сульфонилмочевины, бигуанидами, препаратами инсулина. Побочные эффекты: отеки, анемия, снижение концентраций билирубина и печеночных ферментов.

Росиглитазон — максимальная концентрация в плазме достигается примерно в течение 1 ч после приема. Росиглитазон экстенсивно метаболизируется, в неизмененном виде почками не выводится. Все циркулирующие метаболиты значительно менее активны по сравнению с исходным веществом, поэтому не принимают участия в инсулиносенсибилизирующем действии росиглитазона.

Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонком кишечнике. Группа включает ингибиторы альфа-гликозидаз.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (Акарбоза) тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии. Принятые с пищей углеводы в неизмененном виде попадают в нижние отделы тонкого и толстый кишечник, при этом всасывание моносахаридов пролонгируется до 3–4 ч. В отличие от сульфонамидных гипогликемических средств, они не увеличивают высвобождение инсулина и, следовательно, не вызывают гипогликемию.

Акарбоза (Глюкобай) — олигосахарид, получаемый из микроорганизмов *Actinoplanes utahensis* путем ферментации.

Акарбоза

Применяют ингибиторы альфа-глюкозидаз в виде монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами. Начальная доза составляет 25–50 мг и в последующем может быть посте-

пенно увеличена (максимальная суточная доза 600 мг), принимают непосредственно перед едой или во время еды. Показаниями к назначению ингибиторов альфа-глюкозидаз являются сахарный диабет типа 2 при неэффективности диетотерапии (курс которой должен составлять не менее 6 месяцев), а также сахарный диабет типа 1 (в составе комбинированной терапии).

Препараты этой группы могут вызывать диспептические явления, обусловленные нарушением переваривания и всасывания углеводов, которые метаболизируются в толстом кишечнике с образованием жирных кислот, углекислого газа и водорода. Поэтому при назначении ингибиторов альфа-глюкозидаз необходимо строгое соблюдение диеты с ограниченным содержанием сложных углеводов, в том числе сахарозы. Акарбозу можно комбинировать с другими противодиабетическими средствами. Неомицин и колестирамин усиливают действие акарбозы, при этом возрастают частота и тяжесть побочных эффектов со стороны ЖКТ. При совместном применении с антацидами, адсорбентами и ферментами, улучшающими процесс пищеварения, эффективность акарбозы снижается.

В настоящее время появился принципиально новый класс гипогликемических средств — *инкретиномиметики*. Инкретины — это гормоны пищеварительного тракта, которые высвобождаются в ответ на поглощение пищи и в физиологических концентрациях способствуют повышению содержания инсулина в зависимости от концентрации глюкозы. Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной полигормональной системой, которая включает гормоны поджелудочной железы и гормоны инкретина. Гормоны инкретина вырабатываются в кишечнике в ответ на прием пищи. До 70% секреции инсулина после приема пищи у здоровых людей происходит под влиянием именно инкретинов (это в основном глюкозозависимый инсулинотропный полипептид — ГИП (GIP) и глюкагоноподобный пептид-1 — ГПП-1 (GLP-1). У больных сахарным диабетом второго типа такой эффект значительно снижен.

ГИП и ГПП-1 совместно запускают следующие механизмы:

- стимулируют высвобождение инсулина В-клетками и угнетают продукцию глюкагона α-клетками поджелудочной железы — в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови;
- повышают концентрацию инсулина, способствуя утилизации глюкозы периферическими тканями;
- уменьшают высвобождение глюкозы печенью, когда сочетаются повышенная концентрация инсулина и сниженное содержание глюкагона.

К инкретиномиметикам относят две группы препаратов:

— вещества, имитирующие действие ГПП-1, — аналоги ГПП-1 (эксенатид);

— вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — фермента, разрушающего

ГПП-1, — ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза).

Эксенатид (Баета) — агонист рецепторов ГПП-1. Его получают из слюнной железы североамериканской ящерицы *Gila Lizard*. Препарат на 52% гомологичен ГПП-1. Эксенатид вводят подкожно в дозе 5–10 мг, суточную дозу делят на два введения. $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч, обычно препарат назначают в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины. Побочные эффекты: тошнота (в 20–30% случаев) и рвота.

Изучение данных о роли инкретинов в регуляции углеводного обмена позволило создать принципиально новый класс сахароснижающих средств — ингибиторов ДПП-4. Основным морфологическим субстратом для ДПП-4 являются как раз короткие пептиды, такие как ГИП и ГПП-1. Ферментативная активность ингибиторов ДПП-4 в отношении инкретинов, особенно ГПП-1, предполагает возможность их использования в лечении пациентов с диабетом типа 2. Под их влиянием продолжительность действия эндогенных инкретинов увеличивается. Воздействуя на ГПП-1 и ГИП, ингибиторы ДПП-4 выступают в роли инкретин-активаторов, поскольку поддерживают их нормальные (физиологические) концентрации в течение суток. Таким образом, они действуют не только в период приема пищи, но и натощак. Происходит мобилизация собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией. При этом нет опасности развития гипогликемии. К числу ингибиторов ДПП-4, обладающих положительным влиянием на показатели углеводного обмена, относится *ситаглиптин* (Янувия). Прием препарата производится один раз в день вне зависимости от времени суток. Он обеспечивает устойчивый контроль уровня глюкозы. Поскольку действие инкретинов является глюкозозависимым, то и действие препарата также глюкозозависимо. То есть ситаглиптин благодаря своему уникальному физиологическому механизму стимулирует секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, и это происходит только в ответ на повышение содержания глюкозы в крови, следовательно, не развивается гипогликемия. Такой механизм действия отличает ситаглиптин от всех других сахароснижающих препаратов. Ситаглиптин не вызывает прибавки в весе. Он способен поддерживать как уровень глюкозы плазмы натощак, так и уровень глюкозы после приема пищи, колебания которых провоцируют развитие большинства диабетических осложнений. Как установили ученые, ситаглиптин снижает гибель В-клеток поджелудочной железы и способствует их восстановлению, что может замедлить или даже остановить прогрессирование сахарного диабета типа 2 и его поздних осложнений (окончательно не подтверждено). Не оказывает негативных влияний на сердечно-сосудистую систему, поскольку ситаглиптин не воздействует на АТФ-зависимые калиевые каналы. Ситаглиптин используют в качестве монотерапии или как часть комбинированной терапии. Применяется в комбинации с метформином или глитазонами.

Таблица 31.6

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (*Insulin soluble* [*human biosynthetic*]*)	Актрапид НМ	Флаконы с р-ром для иньекций по 1 мл содержат инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] 100 МЕ (3,5 мг)	Препарат вводится за 30 мин до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы. Актрапид® НМ обычно вводят п/к в область передней брюшной стенки
Глибенкламид (*Glibenclamidum*)	Манинил	Таблетки по 1,75 мг, 3,5 мг, 5 мг	Принимают утром и вечером, перед едой, не разжевывая. Необходим регулярный врачебный контроль. При лечении следует строго соблюдать диету. Прием Манинила не заменяет диету
Натеглинид (*Nateglinidum*)	Старликс	Таблетки, покрытые оболочкой, по 120 мг	Принимают внутрь за 1–30 мин до еды перед основными приемами пищи. Необходимо пропустить прием очередной дозы натеглинида, если пациент пропускает прием пищи, что позволяет снизить риск гипогликемии
Метформин (*Metforminum*)	Сиофор Глюкофаж	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500, 850, 1000 мг	Прием внутрь во время или после еды. Во время приема препарата следует избегать употребления алкоголя и ЛС, содержащих этанол
Пиоглитазон (*Pioglitazonum*)	Амальвия Пиоглит Диаглитазон	Таблетки по 15 и 30 мг	Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи

31.2. Препараты гормонов, производных аминокислот

31.2.1. Препараты гормонов эпифиза

Эпифиз (шишковидная железа) играет ключевую роль в механизмах циркадных (околосуточных) ритмов. Эта эндокринная железа включает клетки двух видов: пинеалоциты (которые доминируют и продуцируют индоламины, главным образом мелатонин, и пептиды, такие как аргинин-вазотоцин) и нейроглиальные клетки. В эпифизе информация от нейронов, модифицированная условиями освещения, превращается в химические сигналы. Получая информацию о состоянии внешнего фотопериодизма, эпифиз трансформирует ее в эндокринный ответ, вырабатывая мелатонин.

У человека световой цикл воспринимается сетчаткой глаза. Затем нервный сигнал по ретиногипоталамическому тракту поступает в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а далее в верхний шейный ганглий. Из верхнего шейного ганглия информация об освещенности поступает в эпифиз: она опосредуется норадреналином, который выделяется нервными окончаниями непосредственно в паренхиму (пинеалоциты) эпифиза, что в конечном итоге приводит к запуску синтеза мелатонина (рис. 31.7). Синтез мелатонина происходит из серотонина путем ацетилирования и О-метилирования.

Синтез мелатонина эффективно происходит только с наступлением темноты и снижается в светлую фазу суток. Функционально все клетки, продуцирующие мелатонин, относятся к так называемой диффузной нейроэндокринной системе, универсальной системе адаптации и поддержания гомеостаза организма (рис. 31.8).

В течение светового периода фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматические ядра, и это тормозит выделение адреналина.

В это время система «ретиногипоталамус–эпифиз» находится в покое, секретируется мало мелатонина. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает, нервный сигнал высвобождает норадреналин, таким образом активируя систему «ретиногипоталамус–эпифиз»; количество α_1- и β_1-адренорецепторов в эпифизе увеличивается. Растет активность ферментов, которые регулируют синтез мелатонина, инициируя его выделение. У диурнальных (дневных) млекопитающих (в том числе у человека) секреция мелатонина эпифизом совпадает с привычными часами сна. Концентрация его в крови нарастает с наступлением темноты

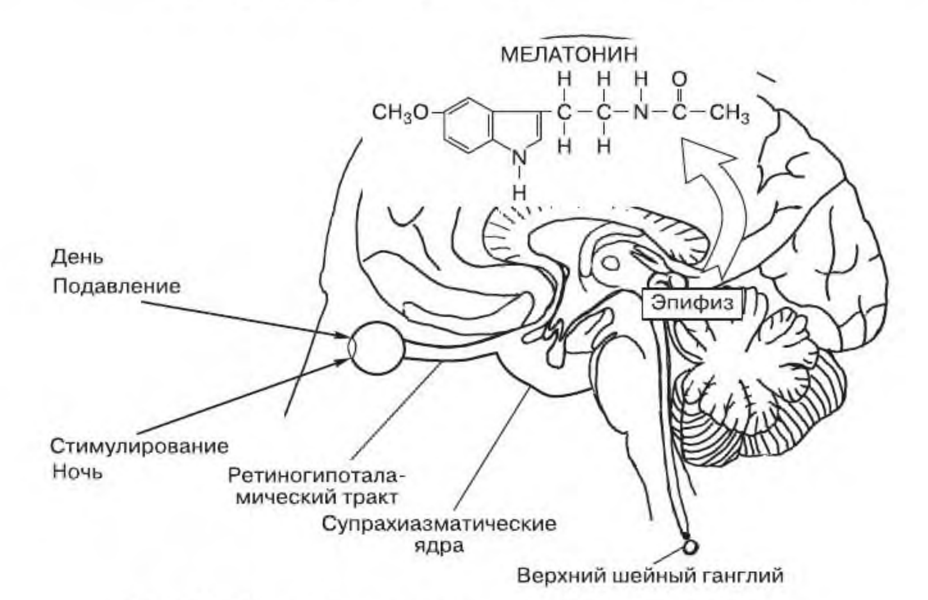


Рис. 31.7. Световой цикл и активация биосинтеза мелатонина

и достигает своего максимума за 1–2 ч до пробуждения. В это время сон человека наиболее глубокий, а температура тела достигает своего минимума.

Кроме суточного, существует и сезонный ритм мелатонина. Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень гормона в организме повышается. Весной и летом, наоборот, концентрация мелатонина в организме снижается. Однако при этом сохраняется суточная ритмика образования мелатонина.

Мелатонин угнетает секрецию гонадотропинов как на уровне секреции либеринов гипоталамуса, так и на уровне аденогипофиза. Мелатонин определяет ритмичность гонадотропных эффектов, в том числе продолжительность менструального цикла у женщин.

Колебания уровня мелатонина влияют на образование гипофизом ряда гормонов, регулирующих сексуальную активность: ЛГ, необходимого для овуляции, секреции эстрогена; ФСГ, регулирующего образование спермы у мужчин и созревания яичников у женщин; пролактина и окситоцина, стимулирующих образование молока и проявление материнской привязанности. Гормоны эпифиза угнетают биоэлектрическую активность мозга и нервно-психическую деятельность, оказывая снотворный, анальгезирующий и седативный эффекты. Экстракты эпифиза вызывают инсулиноподобный (гипогликемический), паратиреоподобный (гиперкальциемический) и диуретический эффекты.

Имеются данные об участии мелатонина в иммунной защите, участии в тонкой регуляции почти всех видов обмена веществ.

Также обнаружено существенное иммуностимулирующее влияние мелатонина. Он стимулирует образование антителообразующих клеток. Введение гормона в организм полностью восстанавливает нарушение иммунных реакций, наблюдающееся после блокады функ-

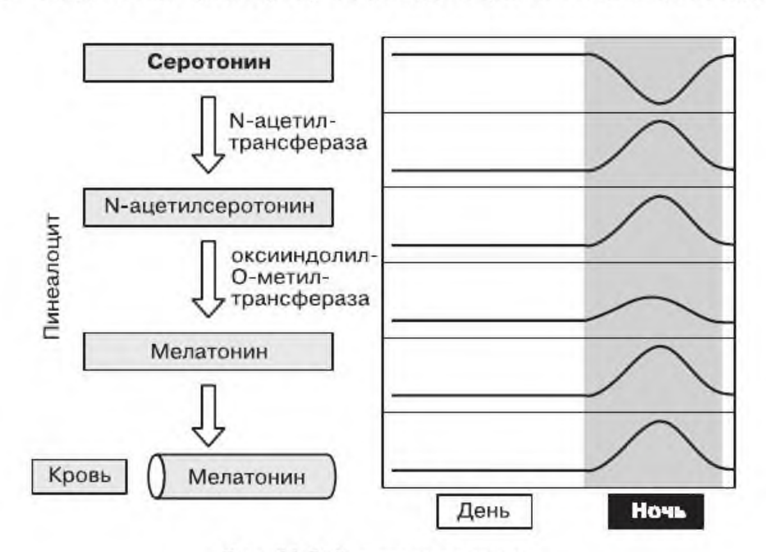


Рис. 31.8. Синтез мелатонина

ций эпифиза, вызванной сменой светового режима или блокатором β-адренергических рецепторов пропранололом. Поскольку блокатор опиоидных рецепторов налтрексон полностью нивелирует стимулирующий эффект мелатонина при введении *in vivo*, предполагается, что опиоидные пептиды могут вовлекаться в реализацию влияния этого гормона на иммунную систему.

Мелатонин (Мелаксен, Циркадин) — синтетический аналог естественного мелатонина. Нормализует циркадные ритмы. Ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения (дает ощущение отдыха, бодрости, прилива сил). Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции. Обладает иммуностимулирующими и выраженными антиоксидантными свойствами. Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени — других гормонов гипофиза (кортикотропина, тиреотропина, соматотропина). Не вызывает привыкания и зависимости. При приеме внутрь быстро и полностью адсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Имеет короткий $T_{1/2}$. Наиболее выражено снотворное действие при бессонице, связанной со сменой часовых поясов. После приема препарата человек засыпает быстрее, уменьшается количество ночных пробуждений, возрастает эффективность сна при одновременном увеличении количественной и эмоциональной насыщенности сновидений. Препарат нормализует самочувствие после утреннего пробуждения и не оказывает «последствия». Применяют внутрь за 30–40 мин до сна в качестве снотворного средства и для нормализации биологического ритма при смене часовых поясов. При использовании в физиологических дозах побочные реакции развиваются редко. На фоне приема мелатонина описаны аллергические реакции, отеки (в первую неделю приема), головная боль, тошнота, рвота, диарея, утренняя сонливость.

31.3. Препараты гормонов стероидной структуры

К этой группе относятся гормоны коры надпочечников, женские и мужские половые гормоны. В основном биосинтез стероидных гормонов происходит из холестерина. В организме холестерин серией последовательных ферментативных реакций окисления превращается прегненолон или прогестерон.

Стероидные гормоны взаимодействуют со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток. После взаимодействия происходит активация рецептора, что приводит к его конформационным изменениям. Образовавшийся комплекс стероидного гормона с рецептором проникает в ядро клетки и, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию определенных генов. Это стимулирует образование специфических мРНК, которые влияют на изменение синтеза белков и ферментов.

31.3.1. Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды), их синтетические аналоги и антагонисты

Кора надпочечников продуцирует более 40 стероидов. Многие из них играют важную биологическую роль. Ряд кортикостероидов жизненно необходим (гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон), они обеспечивают гуморальную регуляцию адаптации организма к условиям внешней среды. Острая недостаточность коры надпочечников приводит к снижению АД, температуры тела, нарушению всех видов обмена веществ. При хронической недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона) отмечается снижение массы тела, потемнение кожи и слизистых оболочек.

Обычно кортикостероиды подразделяют на три группы:

1. Глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон, 11-дегидрокортикостерон, кортикостерон).
2. Минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон).
3. Половые гормоны (андрогены, эстрогены, прогестины).

Половые гормоны представлены в отдельных разделах; здесь рассматриваются только глюко- и минералокортикоиды (табл. 31.8).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основные гормоны коры надпочечников, их препараты и синтетические аналоги

Глюкокортикоиды (естественные гормоны гидрокортизон, кортизон)

Аналоги естественных гормонов: гидрокортизон, кортизон

Синтетические производные гидрокортизона: преднизолон, преднизон, метилпреднизолон

Синтетические производные глюкокортикостероидов: дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, мометазон, беклометазон, будесонид, флутиказон, циклесонид

Синтетические производные глюкокортикостероидов для местного применения: клобетазол, флуоцинолона ацетонид, десонид, дифлукортолон, клобетазол, флуметазон, флуокортолон

Минералокортикоиды (естественный гормон альдостерон)

Синтетические аналоги: флудрокортизон

В медицинской практике, в зависимости от требуемого эффекта, применяют три вида глюкокортикоидной терапии:

- Заместительная терапия — восполнение недостатка глюкокортикоидов в организме.
- Супрессивная терапия — подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и аденокортикотропного гормона.
- Патогенетическая терапия — использование внеметаболических фармакотерапевтических эффектов глюкокортикоидов.

Препараты глюкокортикостероидов. Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.) оказывают выраженное и многообразное влияние на обмен веществ (табл. 31.7).

Таблица 31.7

Влияние глюкокортикоидов на обмен веществ

Вид обмена	Механизм действия	Клинические проявления
Углеводный	Снижение захвата глюкозы тканями Повышение уровня глюкозы в крови Повышение глюконеогенеза	Развитие стероидного сахарного диабета, глюкозурия, мышечное истощение
Белковый	Повышение катаболизма белков Угнетение синтеза белка (утилизация аминокислот для глюконеогенеза)	Отрицательный азотистый баланс, задержка регенеративных процессов (кроме того, подавляются клеточная пролиферация и фибробластическая функция)
Жировой	Повышение катаболизма костной ткани перераспределением жира (накопление на лице, дорсальной части шеи, плечах)	Задержка роста у детей, остеопороз. Округление и покраснение лица (лунообразное лицо), появление багровых полос растяжения кожи (стрии)

Глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме ионы натрия (увеличивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выделение (секрецию) ионов калия. В связи с задержкой ионов натрия возрастают объем плазмы, гидрофильность тканей, повышается АД. Больше выводится ионов кальция (особенно при повышенном содержании его в организме). Возможен остеопороз.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Глюкокортикоиды используют как противоаллергические, противошоковые средства, а также применяют в комплексной терапии лейкозов.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с их влиянием на образование медиаторов воспаления, сосудистый компонент, а также на клетки, участвующие в воспалении. Под влиянием глюкокортикоидов суживаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости. Сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Уменьшается продукция простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию индуцированной ЦОГ-2.

Иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов связан с подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, уменьшением продукции ряда интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и других цитокинов (за счет торможения транскрипции генов), а также содержания комплемента в плазме крови, снижением уровня циркулирующих лимфоцитов и макрофагов, а также с угнетающим влиянием на фактор, ингибирующий их миграцию. При применении препаратов глюкокортикоидов изменяется кроветворение. Характерно уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов. Одновременно возрастает содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов. Глюкокортикоиды оказывают угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу отрицатель-

ной обратной связи) и вследствие этого уменьшают продукцию АКТГ. Развивающаяся при этом недостаточность коры надпочечников особенно ярко проявляется при резкой отмене приема глюкокортикоидов. Могут возникать нарушения высшей нервной деятельности. Проявляется это эйфорией, психомоторным возбуждением, психическими реакциями.

В качестве ЛС используют естественный *гидрокортизон* (Кортеф) или его эфиры — ацетат (входит в состав Релиф Ультра), сукцинат (Солу-Кортеф). Применяют препараты гидрокортизона внутрь, парентерально (в/м) и местно в мазях (бутират), свечах. Гидрокортизона ацетат характеризуется медленно развивающимся, но более продолжительным, чем у водорастворимых препаратов, эффектом. Используется для введения в места повреждения, суставы и мягкие ткани, где оказывает местное противовоспалительное действие, хотя возможно развитие системных гормональных эффектов. Лечебный эффект при внутрисуставном введении наступает в течение 6–24 ч и длится от нескольких дней до нескольких недель. Гидрокортизона натрия сукцинат обладает как метаболической, так и противовоспалительной активностью. После внутривенного ведения действие проявляется через 1 ч, продолжительность его варьирует. Экскреция введенной дозы осуществляется в течение 12 ч. Гидрокортизон хорошо всасывается после приема внутрь. Хорошо проникает через слизистые оболочки и гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно через почки в виде неактивных метаболитов.

Преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона) по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3–4 раза; в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. Для внутривенного введения используют водорастворимый преднизолона натрия фосфат. Выпускается также производное преднизолона *метилпреднизолон* (Метипред, Медрол). Минералокортикоидная активность выражена у него в небольшой степени. Имеются препараты метилпреднизолона пролонгированного действия. В медицинской практике применяют метилпреднизолон (таблетированная форма), метилпреднизолона ацетат (для внутримышечного, внутрисуставного, периартикулярного, интрабурсального введения, а также введения в мягкие ткани, в патологический очаг, инстилляции в прямую кишку), метилпреднизолона натрия сукцинат (для внутримышечного и внутривенного введения), метилпреднизолона ацепонат наружно (Адвантан). Метилпреднизолона ацетат — препарат для парентерального введения с медленным всасыванием и длительным действием. Продолжительность действия (18–36 ч) зависит от пути введения, растворимости, используемой лекарственной формы, дозы и состояния больного. После внутримышечного введения 80 мг препарата его действие продолжается в течение 12 ч, а супрессивное действие на уровень плазменного кортизона наблюдается еще в течение 17 дней. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, в основном в проксимальном отделе тонкой кишки (в 2 раза больше, чем в дистальном отделе). При внутримышечном введении быстрее всасывается сукцинат, медленнее — ацетат (начало его действия через 6–48 ч). Метилпреднизо-

лона ацетат и метилпреднизолона натрия сукцинат быстро гидролизуются под действием холинэстераз сыворотки крови с образованием свободного метилпреднизолона. Связывание метилпреднизолона с белками крови — примерно 40–90%. Биотрансформация происходит в печени. Проходит через ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко. Выводится в виде метаболитов, в основном с мочой.

Более благоприятны соотношения между противовоспалительной и минералокортикоидной активностью у фторсодержащих производных преднизолона — дексаметазона и триамцинолона. *Дексаметазон* (Макситрол, Максидекс, Дексазон) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влияние на водно-солевой обмен минимальное. Имеется водорастворимый препарат дексаметазона для внутривенного и внутримышечного введения (дексаметазона натрия фосфат). Сходным с дексаметазоном препаратом является *бетаметазон* (Дипроспан). Бетаметазон часто применяется наружно как монопрепарат (Целестон), а также входит в состав комбинированных препаратов (например, Фуцикорт — комбинация с фузидовой кислотой). *Триамцинолон* (Кеналог) как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет. Однако триамцинолон может вызывать другие побочные эффекты: атрофию мышц, потерю аппетита, депрессивные состояния.

Прямым показанием к применению препаратов глюкокортикоидов является острая и хроническая недостаточность надпочечников. Однако наиболее широко их используют в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств. Благодаря противовоспалительным и противоаллергическим свойствам глюкокортикоиды с успехом применяют при коллагенозах, ревматизме, воспалительных заболеваниях кожи (экзема и др.), аллергических состояниях (например, при бронхиальной астме, сенной лихорадке), некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты). Глюкокортикоиды эффективно применяются при кожных заболеваниях: производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по два атома фтора — *флуоцинолона ацетонид* (Флукорт) и *флуметазон* (Лоринден). Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Применяют их только местно в мазях, кремах. Они очень мало всасываются через кожу и практически не оказывают резорбтивного действия. Следует, однако, учитывать, что помимо терапевтического эффекта, эти препараты снижают сопротивляемость кожи и слизистых оболочек и могут быть причиной суперинфекции. Поэтому считают рациональным сочетать их с противомикробными средствами, например с неомицином (Флуцинар). Для местного применения рекомендован глюкокортикоидный препарат будесонид, выпускаемый в виде пены для ректального применения, кишечнорастворимых капсул. *Будесонид* применяется также в виде порошка и суспензии для ингаляций, аэрозоля и назального спрея. В виде ингаляций также используется препарат *флутиказон* (Фликсотид). Глюкокортикоиды для ингаляционного применения выпускаются как монопрепараты (флутиказон, беклометазон, будесонид)

и в комбинациях (флутиказон + салметерол, мометазон + формотерол, будесонид + сальбутамол, беклометазон + сальбутамол).

Антагонисты глюкокортикостероидов. У *мифепристона*, синтетического стероидного антипрогестагенного препарата, отмечен конкурентный антагонизм с глюкокортикоидами за счет конкуренции на уровне связывания с рецепторами, но прямых показаний к применению в инструкции лекарственного препарата нет.

Препараты минералокортикостероидов. Естественными минералокортикоидами являются альдостерон и его предшественник 11-дезоксикортикостерон. Основной минералокортикоид альдостерон по влиянию на обмен электролитов превосходит 11-дезоксикортикостерон в 20–30 раз. Альдостерон аналогично глюкокортикоидам связывается с рецепторами, которые локализуются внутриклеточно. Главным проявлением физиологической активности минералокортикоидов является влияние на водно-солевой обмен. Воздействуя на дистальные отделы нефрона, минералокортикоиды повышают обратное всасывание ионов натрия и изоосмотических количеств воды. Одновременно повышается секреция ионов калия. Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противовоспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют.

В настоящее время в качестве препарата с минералокортикоидной активностью используется в основном *флудрокортизон* (Кортинефф). Оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие, а также в 10–15 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон. Усиливает обратное всасывание натрия и воды в почечных канальцах, а также увеличивает выделение калия и ионов водорода. Угнетает выработку АКТГ, функцию надпочечников, стимулирует глюконеогенез, распад белков (вызывает отрицательный азотистый баланс), проявляет иммунодепрессивную и противовоспалительную активность. Хорошо всасывается из ЖКТ. Легко проходит гистогематические барьеры. Выводится с мочой в виде метаболитов. Период полувыведения — 18–36 ч. Незначительная часть экскретируется при лактации. Применяется при первичной недостаточности коры надпочечников (болезни Аддисона, состоянии после полной адреналэктомии), вторичной недостаточности коры надпочечников, адреногенитальном синдроме (врожденной гиперплазии надпочечников) и артериальной гипотензии различного генеза. Побочные эффекты при применении флудрокортизона: артериальная гипертензия, периферические отеки, гиперкоагуляция, стероидная язва желудка, замедленное заживление ран, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций, синдром Иценко–Кушинга, подавление роста у детей, нарушение менструального цикла, гирсутизм, стероидная миопатия (чаще у женщин), потеря мышечной массы, разрыв сухожилий, остеопороз, увеличение массы тела, синдром отмены.

Антагонисты минералокортикостероидов. *Спиронолактон* (Верошпирон) — это препарат, блокирующий специфические рецепторы и избирательно устраняющий эффекты минералокортикоидов на почечные канальцы. Применяется в качестве диуретического средства, является

калийсберегающим диуретиком, специфическим антагонистом альдостерона пролонгированного действия. В дистальных отделах нефрона спиронолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет калийвыводящий эффект альдостерона. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи. Диуретический эффект проявляется на 2–5-й день лечения. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Применяется при эссенциальной гипертензии (в составе комбинированной терапии), отечном синдроме при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, сопровождающемся асцитом и/или отеками, нефротическом синдроме, а также других состояниях, сопровождающихся отеками.

Таблица 31.8

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Преднизолон (*Prednisolonum*)	Преднизолон	Таблетки по 5 мг Раствор для в/в и в/м введения 30 мг на 1 мл	Внутрь, парентерально (в/в, в/м, внутрисуставно), наружно
Метилпреднизолон (*Methylprednisolonum*)	Метилпреднизолон	Суспензия для инъекций 40 мг/мл во флаконе по 1 мл Эмульсия для наружного применения 0,1% — тубы по 20 г Мазь для наружного применения 0,1% — 10 мг	Внутрь, инъекционно (в/в, в/м, эпидурально, в синовиальные сумки и влагалища, в полость суставов, в область кожных повреждений) и ректально
Дексаметазон (*Dexamethasonum*)	Дексаметазон Мегадексан Дексазон	Таблетки по 0,5 мг Таблетки по 4, 8, 10 мг Раствор для инъекций 4 мг/мл в ампулах темного стекла по 1 и 2 мл Капли глазные 0,1% во флаконах по 5 и 10 мл	Внутрь, парентерально, местно, в том числе конъюнктивально. Внутрь: однократно, утром (маленькая доза) или в 2–3 приема (большая доза): от 2–3 мг до 4–6 мг (10–15 мг) в сутки, после достижения эффекта дозу постепенно снижают до поддерживающей — 0,5–1 мг (2–4,5 мг и более) в сутки. Парентерально: в/в медленно струйно или капельно (при острых и неотложных состояниях) или в/м 4–20 мг (до 80 мг) 3–4 раза в сутки. Конъюнктивально: при острых состояниях — по 1–2 капли каждые 1–2 ч, затем через 4–6 ч; курс от 1–2 дней до нескольких недель (2–5) в зависимости от состояния

Продолжение табл. 31.8

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Бетаметазон (*Betamethasonum*)	Белодерм Дипроспан	Крем для наружного применения 0,05% 15 мг в алюминиевых тубах Суспензия для инъекций 5 мг + 2 мг/1 мл в ампулах	Способ введения и режим дозирования подбираются индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания, возраста и состояния пациента, ответа на проводимое лечение
Будесонид (*Budesonidum*)	Буденофальк	Капсулы кишечнорастворимые по 3 мг	Доза подбирается индивидуально с учетом тяжести заболевания. Ингаляционно: поддерживающие дозы таблетированных глюкокортикоидов; взрослым 200–800 мкг/сут (до 1600 мкг/сут). Внутрь: не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (полным стаканом воды) за 30 мин до еды по 3 мг 3 раза в сутки (утром, в полдень и вечером). Курс лечения обычно составляет 8 недель. Интраназально: взрослым и детям старше 18 лет разовая доза — по 2–3 капли в каждый носовой ход; длительность курса 10–14 дней
	Пульмикорт	Суспензия для ингаляций дозированная 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл Порошок для ингаляций дозированный 0,1 мг/доза, 0,2 мл/доза	
	Бенарин	Капли назальные 0,05% во флаконах	
Флутиказон (*Fluticasonum*)	Фликсоназе	Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза	Интраназально. Ингаляционно: после ингаляций следует прополоскать рот водой. Взрослым и подросткам старше 16 лет по 100–1000 мкг 2 раза в день. Местно: мазь или крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки. Курс лечения 2 недели
	Фликсотид	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50, 125, 250 мкг/доза	
	Кутивейт	Мазь для наружного применения 0,005% по 15 г в тубе	
Флуоцинолона ацетонид (*Fluocinoloni acetonidum*)	Флуцинар	Мазь для наружного применения 0,025% по 15 г в тубе Линимент 0,025% — 15 г	Наружно. Наносится на пораженные участки кожи 1–4 раза в сутки. Курс не более 1–2 недель, при нанесении на кожу лица — не более 1 недели
Флуметазон (*Flumethasonum*)	Лоринден	Мазь для наружного применения 0,02%	Наружно. Наносят тонким слоем на пораженные участки кожи или слизистой оболочки 3–5 раз в сутки

Окончание табл. 31.8

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Флудрокортизон (*Fludrocortisonum*)	Кортинефф	Таблетки по 0,1 мг	Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний. Обычная доза для взрослых при заместительной терапии: от 0,1 мг 3 раза в неделю до 0,2 мг 1 раз в сутки
Спиронолактон (*Spironolactonum*)	Верошпирон	Таблетки по 25 мг Капсулы по 50, 100 мг	Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний. Максимальная доза 400 мг в сутки

31.3.2. Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов

Препараты этой группы представлены в табл. 31.9.

Таблица 31.9

Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов

Группа	Эстрогены и их антагонисты	Гестагены и их антагонисты	Андрогены и их антагонисты
Естественные гормоны и продукты их превращения (стероиды)	Эстрадиол Эстрон Эстриол	Прогестерон Прегнандиол	Тестостерон
Препараты половых гормонов и их аналогов (стероиды)	Эстрадиол (эфиры) Этинилэстрадиол	Прогестерон Гидроксипрогестерон Гестоден, дезогестрел и др.	Тестостерон (эфиры)
Синтетические средства с гормональной активностью (нестероидной структуры)	Гексэстрол		
Антагонисты половых гормонов	Кломифен Тамоксифен Торемифен Ралоксифен Летрозол Анастрозол	Мифепристон	Ципротерон Флутамид Бикалутамид Финастерид Дутастерид Абиратерон

Препараты гормонов женских половых желез. В яичниках гормоны вырабатываются фолликулами (эстрогены) и желтым телом (гестагены). Основным фолликулярным гормоном является эстрадиол, продуцируемый в процессе развития яйцевых клеток. Из эстрадиола в организме (преиму-

щественно в печени) образуются эстрон и эстриол, которые обнаруживаются в крови и моче. Эстрогены необходимы для развития половых органов и вторичных половых признаков. Под их влиянием происходит также пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла. После созревания яйцеклетки фолликул разрывается — наступает овуляция. На месте фолликула образуется желтое тело. Основным гормоном желтого тела является прогестерон. Гестагены способствуют дальнейшей трансформации слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла (секреторной фазе), а при оплодотворении яйцеклетки — формированию децидуальной оболочки и плаценты. Источником гестагенных и эстрогенных гормонов является также плацента. Последняя продуцирует гонадотропный хорионический гормон (лютеинизирующий), сходный по характеру действия с соответствующим по функции гормоном передней доли гипофиза. Если оплодотворения яйцеклетки не происходит, возникает атрофия желтого тела и снижение концентрации эстрогенов и прогестерона, и наступает менструация. Регулируется продукция гормонов половых желез гонадотропными гормонами передней доли гипофиза. Подобно эстрогенным и гестагенным гормонам различают эстрогенные и гестагенные препараты.

Эстрогенные препараты

Действие эстрогенов опосредовано внутриклеточными рецепторами. Существуют два типа эстрогенных рецепторов: ERα и ERβ, кодируемые разными генами — ESR1 и ESR2. Рецепторы ERα расположены в матке, влагалище, яичниках, молочных железах, костной ткани, гипоталамусе, эндотелии и гладкомышечных клетках. Рецепторы ERβ обнаружены в предстательной железе и яичниках, в меньшей степени — в легких, головном мозге, сосудах. Применяют эстрогены при недостаточной функции яичников, комплексной терапии больных раком предстательной железы, а также раком молочной железы, гормональной контрацепции. Заместительная гормональная терапия широко используется при климактерических расстройствах или при хирургическом удалении яичников. Проведение заместительной гормонотерапии способствует не только снижению или устранению симптомов климактерия, но и оказывает профилактическое и лечебное действие в отношении остеопороза, который возникает при дефиците эстрогенов.

Дозы и длительность терапии *эстрадиолом* устанавливают индивидуально. Длительность лечения — 6 месяцев, после чего проводится обследование для решения вопроса о целесообразности продолжения заместительной эстрогенной терапии. Применяется внутрь, местно (гель, трасдермальный пластырь). *Эфиры эстрадиола* применяют внутримышечно, всасывание происходит медленно, они оказывают пролонгированное действие. *Эстриол* применяют в виде таблеток внутрь, интравагинально в виде суппозитория и геля. Это также натуральный эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Сродство к эстрогенным рецепторам в 10 раз ниже, чем у эстрадиола,

и коротко, чтобы избежать пролиферативной реакции эндометрия, но достаточно для стимуляции слизистой оболочки влагалища, шейки матки и мочевых путей. Поэтому его назначают не чаще 1 раза в сутки. Эстриол способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в предменопаузном и постменопаузном периодах, нормализует pH влагалищной среды, микрофлору влагалища, повышает сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам. Незначительно повышает объем плазмы, снижает содержание холестерина в крови, увеличивает время циркуляции кортикостероидов.

Синтетический эстроген *этинилэстрадиол* получен путем добавления этинильной группы в молекулу эстрадиола. За счет высокой липофильности он накапливается в жировой ткани, оттуда постепенно поступает в кровоток, оказывая пролонгированное действие. Входит в состав большинства комбинированных оральных контрацептивов.

Гексэстрол — синтетический эстроген нестероидной структуры. Применяется при гипофункции яичников, бесплодии, климактерических расстройствах, раке молочной железы. У мужчин применяется при аденоме и раке предстательной железы.

При длительном применении эстрогенов могут возникать маточные кровотечения. Вместе с тем эстрогены повышают свертываемость крови, что может быть причиной тромбоэмболии. Иногда наблюдаются отеки. При приеме эстрогенов внутрь возможны тошнота, рвота, диарея. У мужчин эстрогены вызывают феминизацию, снижают либидо, половую потенцию. Женщинам в возрасте до 60 лет при опухолях половых органов, молочных желез эстрогены противопоказаны. Их не рекомендуют использовать при эндометрите, склонности к маточным кровотечениям. Следует с осторожностью применять эстрогены при заболеваниях печени, почек.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Это химические соединения, обладающие избирательным как эстроген-агонистическим, так и эстроген-антагонистическим воздействием на различные органы и ткани. Эти вещества по химическому строению не относятся к эстрогенам. Однако из-за особенностей структуры они способны взаимодействовать со специфическими эстрогенными рецепторами, благодаря чему они подавляют эффекты эстрогенов. В частности, они блокируют эстрогенные рецепторы, участвующие в регуляции функции гипоталамуса (высвобождение рилизинг-факторов ЛГ и ФСГ) и гипофиза (высвобождение гонадотропных гормонов). При этом нарушается отрицательная обратная связь и эта система активируется. В результате возрастает выделение гонадотропных гормонов, что приводит к увеличению размера яичников и повышению их функции.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Группа трифенилэтилена: кломифен, тамоксифен, торемифен
Группа бензотиофена: ралоксифен

Действие *кломифена* обусловлено специфическим связыванием с эстрогенными рецепторами яичников и гипофиза. В малых дозах усиливает секрецию гонадотропинов: пролактина, ФСГ и ЛГ. Стимулирует овуляцию. При малом содержании в организме эстрогенных гормонов проявляет умеренный эстрогенный эффект. При высоком содержании эстрогенов оказывает антиэстрогенное действие. В больших дозах тормозит секрецию гонадотропинов. Гестагенной и андрогенной активностью не обладает. При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Применяют в качестве индуктора овуляции для лечения бесплодия, связанного с нарушением овуляции.

Тамоксифен является антагонистом эстрогенных рецепторов молочной железы. В качестве агониста эстрогенных рецепторов тамоксифен препятствует возникновению остеопороза. *Торемифен* по свойствам и применению аналогичен тамоксифену. *Ралоксифен* оказывает на костную ткань эстрогенное действие, а на эндометрий и молочные железы — антиэстрогенное. Показан при остеопорозе у женщин в постменопаузном периоде и после гистерэктомии (для профилактики). В отличие от тамоксифена и торемифена, он не повышает риск гиперплазии и рака эндометрия.

Ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов

Механизм действия препаратов этой группы связан с блокированием синтеза эстрогенных гормонов. Синтез эстрогенных гормонов в яичниках нарушает гонадолиберин (при постоянном введении) и его аналоги длительного действия при сохранении синтеза эстрогенов из надпочечниковых андрогенов в периферических тканях. Поскольку образование эстрогенов из андрогенов происходит при участии ароматазы, препараты, ингибирующие этот фермент, вызывают дальнейшее угнетение образования эстрогенов.

За счет подавления активности фермента эти препараты препятствуют образованию эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона в периферических тканях. Дефицит эстрогенов приводит к подавлению пролиферации эстрогензависимых тканей.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

Стероидные ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов: пломестан

Нестероидные ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов: летрозол, анастрозол

Ингибиторы ароматазы *летрозол* и *анастрозол* назначают в постменопаузном периоде при эстрогензависимом раке молочной железы.

Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты

Основной гестагенный гормон человека — прогестерон. В качестве лекарственных препаратов используют *прогестерон* или его синтетические производные: *оксипрогестерона капронат*, *медроксипрогестерона ацетат* и *прегнин*. Кроме того, синтезированы препараты с гестагенной активностью, являющиеся производными тестостерона: *норгестрел*, *нор-*

этиндрон, *норэтистерон*, *диметистерон* и др. (табл. 31.10). Прогестерон влияет на эндометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки (пролиферативная фаза переходит в секреторную). Он подавляет возбудимость миометрия, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез.

Таблица 31.10

Фармакологические эффекты гестагенных синтетических препаратов

Характер действия	Наличие в группе
Гестагенный эффект обусловлен стимуляцией прогестероновых рецепторов (секреторная трансформация эндометрия и сохранение беременности)	У всех препаратов
Эстрогенный эффект	Только у норэтистерона
Антиэстрогенный эффект (повышение содержания ЛПВП и снижение ЛПНП, торможение резорбции костной ткани и др.)	У всех препаратов, кроме диеногеста и дроспиренона
Андрогенный эффект (эффективность при слабости, астенизации, снижении либидо; увеличение массы тела, повышение уровня ЛПНП и снижения ЛПВП)	Только у производных 19-нортестостерона, кроме диеногеста
Антиминералокортикоидный эффект	Только у дроспиренона

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гестагенные препараты: природный гормон прогестерон

Естественные аналоги гестагенных препаратов: прогестерон

Синтетические гестагенные препараты:

— Производные прогестерона: медроксипрогестерон, мегестрол, дидрогестерон, ципротерон, гидроксипрогестерона капроат

— Производные 19-нортестостерона, или 19-норпрогестагены:

- производные эстрана: норэтистерон и тиболон
- производные гонана: левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат
- производные 19-нортестостерона без этинильного остатка в положении С17: диеногест

— Производные спиронолактона: дроспиренон

Антигестагенные препараты

Производные 19-норэтистерона: мифепристон

К гестагенам длительного действия относится *гидроксипрогестерона капронат*. Химически отличается от прогестерона тем, что в положении 17 содержит остаток капроновой кислоты. Будучи эфиром гидроксипрогестерона, медленнее прогестерона метаболизируется (оказывает более продолжительное действие). После однократного внутримышечного введения масляного раствора его действие продолжается от 7 до 14 дней. Длительно действующим препаратом является также *медроксипрогестерона ацетат*. Вводят внутримышечно 1 раз в 14 дней. Назначают также энтерально.

Применяют гестагены при недостаточности функции желтого тела для профилактики выкидыша (в первой половине беременности), при нарушениях менструального цикла, при доброкачественных заболеваниях молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста, при эндометриозе. Широко используются в качестве контрацептивных средств.

Антагонисты гестагенных гормонов

К антигестагенным препаратам относят *мифепристон* (производное 19-норэтистерона). Препарат уменьшает действие прогестерона, конкурируя за связь с прогестероновыми рецепторами, применяется для прерывания беременности в I триместре. С этой целью мифепристон назначают однократно внутрь, а через 48 ч применяют один из препаратов простагландина E: *мизопростол* (перорально) или *динопрост* (интравагинально). Препараты простагландинов применяют для усиления сокращения миометрия; для расширения шейки матки у пациенток с доношенной беременностью при подготовке к родам; посткоитальной контрацепции. Мифепристон подавляет овуляцию. Использовать мифепристон разрешено только врачам, которые могут определить срок беременности, исключить внематочную беременность и в случае тяжелого кровотечения оказать хирургическую помощь.

Гормональные контрацептивные средства

Эта группа препаратов используется не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для планирования времени наступления беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей, интервалов между родами, числа имеющихся в семье детей и т. д.

Существуют различные противозачаточные средства и схемы их применения:

1) комбинированные эстроген-гестагенные препараты;
2) препараты, содержащие микродозы гестагенов;
3) внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы;
4) экстренные (посткоитальные) контрацептивы;
5) контрацептивные препараты-депо пролонгированного действия.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (комбинированные пероральные контрацептивы)

Из эстрогенных препаратов обычно используют этинилэстрадиол. Набор гестагенов довольно разнообразен. Большинство из них относятся к производным тестостерона (ципротерон, гестоден, левоноргестрел и др.).

Выделяют три группы препаратов комбинированных пероральных контрацептивов:

1. Монофазные контрацептивы (содержат одну дозу эстрогена и одну дозу гестагена):

Диане-35 (*этинилэстрадиол* 35 мкг и *ципротерон* 2 мг);
Жанин (*этинилэстрадиол* 30 мкг и *диеногест* 2 мг);
Ярина (*этинилэстрадиол* 30 мкг и *дроспиренон* 3 мг);
Логест (*этинилэстрадиол* 20 мкг и *гестоден* 75 мкг);

Фемоден (*этинилэстрадиол* 30 мкг и *гестоден* 75 мкг);

Минизистон (*этинилэстрадиол* 30 мкг и *левоноргестрел* 75 мкг).

2. Двухфазные контрацептивы (содержат одну дозу эстрогена и 2 дозы гестагена, вторая увеличивается во второй фазе приема):

В настоящее время их не используют.

3. Трехфазные контрацептивы (дозы эстрогена в течение цикла изменяются и двухступенчатое увеличение дозы гестагена):

Триквилар (*этинилэстрадиол* 30, 40, 30 мкг и *левоноргестрел* 0,05, 0,075, 0,125 мг);

Три-Мерси (*этинилэстрадиол* 35 мкг, 30 мг, 30 мг *и дезогестрел* 0,05, 0,1, 0,15 мг).

Механизм действия препаратов связывают с тем, что они подавляют овуляцию. Происходит это в результате угнетения продукции ФСГ и ЛГ гипофиза и гипоталамического гормона, стимулирующего их биосинтез и высвобождение. Это соответствующим образом отражается на состоянии яичников, которое становится аналогичным таковому при менопаузе. В эндометрии происходят изменения, препятствующие имплантации яйцеклетки (преждевременная регрессия в пролиферативной фазе и др.). Меняется также состав цервикальной слизи, что приводит к снижению активности сперматозоидов. Эстроген-гестагенные препараты обеспечивают практически 100% контрацептивный эффект. При 28-дневном цикле их назначают с 5-го дня менструального цикла и принимают в течение 21 дня. После прекращения приема этих препаратов репродуктивная функция восстанавливается. Период восстановления зависит от длительности применения контрацептивов и особенностей организма. При длительном использовании контрацептивов этот период может продолжаться несколько месяцев. Применение этих препаратов до беременности, по имеющимся наблюдениям, не сказывается отрицательно на плоде. Побочные эффекты наблюдаются чаще в начале применения препаратов (в первые 1–2 месяца). Затем частота их снижается и достигает 5–10%. Наиболее типичны следующие побочные эффекты: повышение свертываемости крови (риск тромбоза вен и тромбоэмболии), нарушение функций печени, снижение устойчивости к глюкозе, головная боль, головокружение, уплотнение («нагрубание») грудных желез, изменение либидо, тошнота, рвота, кровянистые выделения в межменструальном периоде, увеличение массы тела и др. Эстроген-гестагенные контрацептивы противопоказаны при тромбоэмболических заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, опухолях репродуктивной системы, грудных желез, при выраженной дисфункции печени, сахарном диабете, психозах. Следует учитывать, что эстроген-гестагенные препараты применяют не только как противозачаточные средства, но и с лечебной целью. Так, их используют при нарушениях менструального цикла, при полипозе, эндометриозе и других гинекологических заболеваниях.

Препараты, содержащие микродозы гестагенов

Эта группа противозачаточных средств включает только гестагены в малых дозах (30–500 мкг). Гестагенные контрацептивы изменяют состав

и количество цервикальной слизи, снижая проникновение через нее сперматозоидов. Установлено также снижение скорости транспорта яйцеклетки по фаллопиевым (маточным) трубам. Кроме того, отмечены изменения со стороны эндометрия, препятствующие имплантации яйцеклетки. Вместе с тем не исключено, что определенное значение имеет умеренное угнетение гипоталамо-гипофизарной системы. Контрацептивная эффективность этой группы препаратов несколько ниже, чем комбинированных эстроген-гестагенных препаратов. Отсутствие эстрогенов и низкие дозы гестагенов объясняют меньшую выраженность или отсутствие у них ряда побочных эффектов, свойственных эстроген-гестагенным контрацептивам, например влияния на обмен веществ, способности вызывать тромбофлебиты.

Основные побочные эффекты: нерегулярный менструальный цикл и межменструальные кровянистые выделения. Иногда возникают тошнота, головная боль, депрессия и др. Однако в целом побочные эффекты значительно менее выражены, чем при использовании эстроген-гестагенных контрацептивов.

Репродуктивная функция восстанавливается обычно через три месяца после прекращения приема гестагенных контрацептивов.

Внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы

Представлены внутриматочной терапевтической системой — это Т-образная полиэтиленовая система, содержащая 52 мг левоноргестрела (Мирена). Покрывающий резервуар эластомер обеспечивает выделение 20 мкг\сут на протяжении 5 лет. В связи с тем, что система действует преимущественно локально, системные побочные эффекты (головная боль, изменение настроения, акне, гирсутизм) возникают редко.

Экстренные (посткоитальные) контрацептивы

К этой группе относят препараты, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после полового акта без предохранения. Экстренную контрацепцию нельзя рекомендовать в качестве способа постоянного предохранения от беременности даже при редких половых актах. Механизм действия посткоитальных контрацептивов заключается в подавлении или задержке овуляции, нарушении процессов оплодотворения, транспорта и имплантации яйцеклетки. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 суток, а неоплодотворенной яйцеклетки — 12–24 ч. В связи с этим назначать посткоитальные контрацептивы целесообразно в первые 24–72 ч после полового контакта.

Для экстренной гормональной контрацепции применяют: эстрогены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, гестагены и мифепристон (табл. 31.11).

Эстрогены. Экстренная контрацепция эстрогенами (этинилэстрадиолом 0,5 мг в течение 5 дней) высокоэффективна, однако часто возникают побочные эффекты в виде тошноты и рвоты. Кроме того, возможны осложнения, связанные с гиперкоагуляцией и риском тромбообразования.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (этинилэстрадиол 0,1 мг и левоноргестрел 0,5 мг) принимают в первые 72 ч после незащищенного полового акта. Через 12 ч прием тех же доз препаратов повторяют. Могут возникать побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, болезненности молочных желез.

Гестагены. С целью экстренной контрацепции используют гестагенный препарат Постинор, содержащий 0,75 мг левоноргестрела. Его назначают двукратно с перерывом в 12 ч в течение 48–72 ч после незащищенного полового акта. Контрацептивная эффективность препарата высокая. Наблюдаются побочные эффекты в виде меноррагий (длительных и обильных маточных кровотечений), нарушений менструального цикла, тошноты, головных болей, головокружения. Его можно назначать только в экстренных, исключительных случаях не чаще, чем раз в полгода, и только под контролем врача.

Антигестагенные препараты. В качестве средства экстренной контрацепции *мифепристон* применяют в дозе 600 мг однократно в течение 72 ч после незащищенного полового акта или по 200 мг с 23-го по 27-й день менструального цикла.

Контрацептивные препараты-депо пролонгированного действия

Контрацептивные препараты-депо пролонгированного действия (например, гестаген медроксипрогестерона ацетат; вводят 1 раз в 3 месяца), силастиковые капсулы с гестагенами (норплант, содержащий левоноргестрел) для подкожной имплантации (1 капсула обеспечивает контрацепцию в течение 5 лет).

Еще одна система: противозачаточное кольцо — это контрацептив гормонального типа, сделанный из гипоаллергенного эластичного материала, содержащий в своем составе определенную дозу гормонов прогестерона и эстрогена. В настоящее время применяется кольцо вагинальное (Новаринг) — монофазный контрацептив, содержащий этинилэстрадиола 2,7 мг и этоногестрела 11,7 мг. Кольцо вводят интравагинально 1 раз в 4 недели.

Препараты мужских половых гормонов (андрогенные препараты) (табл. 31.12). В мужских половых железах интерстициальными клетками Лейдига (гландулоциты яичка) вырабатывается гормон тестостерон (стероид C_{19}). Секрецию тестостерона стимулирует ЛГ передней доли гипофиза, выделение которого, в свою очередь, регулирует гонадотропин-рилизинг гормон гипоталамуса. По принципу обратной связи тестостерон угнетает продукцию ЛГ и гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса. Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Тестостерон оказывает также выраженное влияние на белковый обмен, способствуя синтезу белка (так называемое анаболическое действие), увеличивает реабсорбцию в почечных канальцах воды, ионов кальция, натрия, хлора. Значительная часть тестостерона под влиянием фермента 5α-редуктазы необратимо трансформируется во многих органах (в предстательной железе, печени, наружных половых органах) в дигидротестостерон, обладающий наибольшим аффинитетом к андрогенным рецепторам.

Таблица 31.11

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Эстрадиол (*Oestradiolum*)	Климара	Трансдермальная терапевтическая система 12,5 и 25 мг/см^2	Наружно. Место аппликации должно меняться с интервалом по крайне мере в 1 неделю между аппликациями
	Дивигель	Гель для наружного применения 0,1% — 1 г	Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую кожу
	Эстрофем	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 2 мг	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки
	Прогинова	Драже по 2 мг	Внутрь после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости
Кломифен (*Clomiphenum*)	Клостилбегит	Таблетки по 50 мг	Внутрь
Торемифен (*Toremifenum*)	Фарестон	Таблетки по 20, 60 мг	Внутрь
Ралоксифен (*Raloxifenum*)	Эвиста	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 60 мг	Внутрь длительно
Мифепристон (*Mifepristonum*)	Мифепристон	Таблетки по 0,01, 0,05 г — 200 мг	Внутрь

В медицинской практике широко применяют эфиры тестостерона: тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапронат, тестостерона деканоат, получаемые синтетическим путем. Препарат выпускают в масляных растворах для внутримышечных инъекций. При введении внутрь они малоэффективны, так как быстро разрушаются в печени. Применяют препараты с андрогенной активностью при недостаточной функции мужских половых желез (при половом недоразвитии, импотенции и других нарушениях), а также у женщин при раке молочной железы и яичников (у женщин до 60 лет), при дисменорее, климактерических расстройствах. Андрогены могут вызывать побочные эффекты. У женщин наблюдается маскулинизация (вирилизм) — огрубение голоса, рост волос по мужскому типу и др. Возможна задержка в организме избыточных количеств воды и ионов натрия.

Созданы антагонисты андрогенных гормонов. В принципе, продукцию тестостерона можно уменьшить с помощью препарата гормона гипоталамуса гонадорелина или его синтетического аналога лейпрорелина, если создавать их постоянную высокую концентрацию в организме (при этом способе дозирования они подавляют продукцию гонадотропных гормонов передней доли гипофиза). Эти препараты можно использовать при гиперплазии предстательной железы.

Антагонисты андрогенов делят на три группы:

1) блокаторы андрогенных рецепторов (ципротерон, флутамид, бикалутамид);

2) ингибиторы 5α-редуктазы, угнетающие превращение тестостерона в дигидротестостерон (финастерид, дутастерид);

3) ингибитор 17α-гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17) (абиратерон).

Ципротерон является производным прогестерона, то есть относится к стероидам. Блокируя андрогенные рецепторы, чувствительные к тестостерону (дигидротестостерону), в периферических тканях-мишенях, препарат подавляет сперматогенез. После прекращения его введения сперматогенез восстанавливается примерно через 4 месяца. Блокируя андрогенные рецепторы в ЦНС, он снижает половое влечение и может вызвать импотенцию. Помимо антиандрогенного действия, ципротерон обладает некоторой гестагенной активностью, что является причиной снижения продукции гонадотропных гормонов и, следовательно, андрогенов мужскими половыми железами. Одновременно с тестостероном в плазме снижается содержание ЛГ и ФСГ. Применяют ципротерон при тяжелом гирсутизме у женщин, акне, гиперплазии предстательной железы, гиперсексуальности у мужчин. *Бикалутамид* связывается с андрогенными рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, делает их недоступными для андрогенов, повышая при этом концентрацию гормонов в плазме крови. После приема внутрь быстро и полностью всасывается (пища не влияет на полноту абсорбции). Применяется при раке предстательной железы. *Флутамид* конкурентно блокирует андрогенные рецепторы клеток тканей-мишеней и препятствует связыванию с ними андрогенов. Предупреждает проявление биологических эффектов андрогенов в андрогенчувствительных органах (в том числе предстательной железе и семенных пузырьках). После приема флутамида отмечается повышение плазменных уровней тестостерона и эстрадиола. Способность флутамида препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне служит дополнением к лекарственной кастрации, вызываемой аналогами гонадотропин-рилизинг гормона при лечении рака предстательной железы. При приеме внутрь флутамид быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени. Идентифицированы по крайней мере шесть метаболитов.

Одним из ингибиторов 5α-редуктазы является *финастерид*. По химическому строению это гетероциклический стероид (4-азастероид). Указанный фермент способствует переходу тестостерона в дигидротестостерон, что постоянно происходит в ряде тканей (например, в предстательной

железе, волосяных фолликулах). Являясь конкурентным ингибитором 5α-редуктазы, локализующейся в мембране ядер клеток, финастерид снижает внутриклеточное содержание дигидротестостерона в простате, а также его концентрацию в плазме крови. Основное применение — лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Препарат уменьшает размеры железы и примерно у 1/3 пациентов улучшает процесс мочеотделения. На половую потенцию и либидо он обычно не влияет. Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта (около 60%). Весьма эффективен при этой патологии и *дутастерид* (Аводарт), ингибирующий обе изоформы 5α-редуктазы (финастерид ингибирует преимущественно 2-й тип).

Абиратерон (Зитига) является ингибитором биосинтеза андрогенов, он селективно подавляет активность фермента 17α-гидроксилазы/С17,20-лиазы (CYP17). Этот фермент экспрессируется и необходим для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17α-гидроксилирования и разрыва связи С17,20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно. Андрогенчувствительный рак предстательной железы реагирует на лечение, снижающее концентрацию андрогенов. Прием препарата с пищей, по сравнению с приемом препарата натощак, приводит к десятикратному увеличению AUC и семнадцатикратному увеличению C_{max} абиратерона, в зависимости от жирности принятой пищи. Поэтому абиратерон нельзя принимать с пищей.

Анаболические стероиды. Андрогены усиливают синтез белка, то есть обладают анаболической активностью. Это проявляется в увеличении массы скелетных мышц, ряда паренхиматозных органов, костной ткани. Поэтому были созданы синтетические средства с преобладанием анаболических свойств при менее выраженной андрогенной активности (17-алкиландрогены). В медицинской практике используют нандролон (Ретаболил).

Андрогенные свойства заключаются в увеличении мышечной массы и снижении количества жировой ткани. *Нандролон* ускоряет рост мужских половых органов и формирование вторичных половых признаков по мужскому типу. Способствует кальцификации зон роста в костях и прекращению роста скелета. Стимулирует секреторную активность андрогензависимых желез — мужских половых (активация процесса сперматогенеза), сальных. Анаболический эффект проявляется активацией репаративных процессов в эпителии (покровном и железистом), костной и мышечной тканях в результате стимуляции синтеза белка и структурных компонентов клеток. Повышает полноту абсорбции аминокислот из тонкой кишки (на фоне диеты, богатой протеинами), создавая положительный азотистый баланс. Стимулирует выработку эритропоэтина и активирует анаболические процессы в костном мозге, что при одновременном назначении препаратов железа проявляется противоанемическим действием. Нарушает синтез витамин К-зависимых плазменных факторов свертывания крови

(II, VII, IX, X) в печени, изменяет липидный профиль плазмы (увеличивает концентрацию ЛПНП и уменьшает содержание ЛПВП), усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, способствуя образованию периферических отеков. Используют анаболические стероиды при кахексии, астении, длительном применении глюкокортикоидов, после лучевой терапии, при остеопорозе, для стимуляции регенераторных процессов (например, при костных переломах). В спортивной медицине анаболические стероиды относятся к запрещенным веществам, и их обнаружение в моче спортсмена ведет к дисквалификации. При применении анаболических стероидов возможны побочные эффекты, связанные с их андрогенной активностью: маскулинизация, понижение голоса, гирсутизм, алопеция, тошнота, отеки, избыточное отложение кальция в костной ткани, нарушение функции печени, ускорение заращивания эпифизов длинных костей, задержка роста, угнетение сперматогенеза, атрофия яичек, повышение АД. Противопоказаны анаболические стероиды во время беременности, в период лактации, при раке предстательной железы, заболеваниях печени.

Таблица 31.12

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Тестостерон (*Testosteronum*)	Андрогель	Гель для наружного применения, 1%. По 2,5 или 5 г геля в пакетиках одноразовых из полиэтилена и ламинированной алюминиевой фольги	Наружно в одно и то же время, предпочтительно утром. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота
	Небидо	Ампулы или флаконы с содержанием 1000 мг тестостерона ундеканоата	Инъекция производится 1 раз в 10–14 недель
	Тестостерон пропионат Тестостерона пропионат	Ампулы с 1 мл раствора для инъекций в оливковом масле содержат тестостерона пропионата 10 или 50 мг (1 или 5% раствор); в комплекте с ампульным ножом, в коробке 10 шт.	В/м или п/к, дозы подбирают индивидуально в зависимости от диагноза. Мужчинам при евнухоидизме, врожденном недоразвитии половых желез, акромегалии — по 0,025 г ежедневно или по 0,05 г через 1–2 дня

Окончание табл. 31.12

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Тестостерон (смесь эфиров) (*Testosteronum* (*mixtio Aetherum*))	Сустанон 250 Омнадрен 250	Ампулы по 1 мл с масляным р-ром для в/м введения в контурной ячейковой упаковке, в коробке 1 шт.	В/м глубоко. Режим дозирования подбирается в соответствии с индивидуальной реакцией: как правило, по 1 мл 1 раз в 3 недели
Финастерид (*Finasteridum*)	Альфинал Проскар Простерид	Таблетки по 5 мг; в контурной ячейковой упаковке 14 шт., в коробке 1 или 2 упаковки	Внутрь по 5 мг 1 раз в сутки. Курс терапии 6–7 месяцев и более
Дутастерид (*Dutasteridum*)	Аводарт	Капсулы 0,5 мг; в блистере по 10 капсул	Принимают внутрь вне зависимости от приема пищи, капсулы необходимо проглатывать целиком. Рекомендуемая доза составляет 0,5 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Курс терапии составляет не меньше 6 месяцев
Бикалутамид (*Bicalutamidum*)	Касодекс	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 50 и 150 мг	Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды
Флутамид (*Flutamidum*)	Флуцином	Таблетки по 250 мг	Внутрь по 250 мг 3 раза в день, каждые 8 ч
Ципротерон (*Cyproteronum*)	Андрокур	Таблетки по 10, 50, 100 мг	Внутрь, запивая (при необходимости) небольшим количеством жидкости
	Андрокур Депо	Раствор для в/м введения масляный 1 мг в 1 мл	Внутримышечно медленно, глубоко в мышцу
Абиратерон (*Abirateronum*)	Зитига	Таблетки по 250 мг, 120 шт. во флаконе	Внутрь за 1 ч до или через 2 ч после еды, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды
Нандролон (*Nandrolonum*)	Ретаболил	Раствор для в/м введения масляный 50 мг в 1 мл	В/м глубоко. Взрослым средняя разовая доза 25–50 мг каждые 3–4 недели. При миопатиях могут быть установлены индивидуальные дозы. При тяжелой почечной недостаточности 50 мг еженедельно. Онкологическим больным 50 мг каждые 5 дней. Детям 400 мкг/кг каждые 3–4 недели

ГЛАВА 32

ВИТАМИНЫ

Витаминами называются жизненно важные биологически активные органические соединения, необходимые для нормального обмена веществ и жизнедеятельности организма. В 1912 г. польский биохимик Казимир Функ ввел термин «витамины» [лат. *vita* — жизнь; англ. *amine* — азотсодержащее соединение]. Известно, что микрофлорой кишечника синтезируются некоторые водорастворимые витамины (тиамин, рибофлавин, биотин, фолаты, пантотеновая кислота). При определенных условиях синтез витаминов и их поступление с растительной и животной пищей недостаточны, что приводит к развитию патологических процессов. Под полным истощением запасов витаминов в организме понимают авитаминоз. В настоящее время встречаются гиповитаминозы и гипервитаминозы. Различают: моногиповитаминоз — дефицит одного витамина и полигиповитаминоз — нехватку нескольких. Последние встречаются наиболее часто. Основными причинами развития недостаточности витаминов в организме являются: низкое содержание витаминов в пищевых продуктах (скудный рацион питания, тепловая обработка пищи, рафинированные продукты, неправильное хранение), нарушение всасывания витаминов, наследственная недостаточность транспортных систем витаминов, нарушение синтеза витаминов, длительная терапия лекарственными средствами (особенно химиотерапия). Потребность в витаминах резко увеличивается при беременности, в период лактации, в период интенсивного роста детского организма, при тяжелой физической нагрузке, экстремальных условиях, у истощенных больных и больных с повышенной экскрецией витаминов. Избыток витаминов в организме также вреден, как и его недостаток. Основные препараты приведены в табл. 32.3.

Существует несколько классификаций витаминов, наиболее распространенной является классификация в зависимости от их растворимости: жирорастворимые и водорастворимые. Так как все витамины имеют сложные названия, их принято обозначать буквами, кроме буквенного обозначения каждый витамин имеет биохимическое и специфическое название. Витамины также классифицируют по химической структуре, так как они относятся к разным классам соединений. Жирорастворимые витамины (A, D, E, K) принимают участие в контроле функционального состояния клетки и субклеточных структур, тогда как водорастворимые витамины (C, P, PP и группы B) участвуют в построении коферментов и входят в состав различных ферментных систем. В настоящее время таких ферментных систем найдено более 100. Они катализируют различные биохимические реакции, составляющие обмен веществ. Специфические эффекты и источники витаминов представлены в табл. 32.1 и 32.2.

Таблица 32.1

Источники происхождения и специфические эффекты жирорастворимых витаминов

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			Растительные	Животные
Ретинол Ретиналь Ретиноевая кислота	Витамин А	Антиксерофтальмический	Не встречается	Печень морских рыб и животных, яичный желток, рыбий жир, сливочное масло
β-Каротин	Провитамин А	Антиксерофтальмический Антиоксидантный	Морковь, свекла, шиповник, абрикос, облепиха, зеленый лук, сладкий перец, шпинат, крыжовник, смородина, дыня, персик, абрикос	Не встречается
Эргокальциферол Холекальциферол	Витамин D_2 Витамин D_3	Антирахитический	Не встречается	Сливочное масло, яичный желток, печень морских рыб и животных, кета, икра, сливки, сметана
Токоферолы (наиболее активен α-токоферол)	Витамин Е	Антиоксидантный	Злаковые грубого помола, растительное масло, гречневая и овсяная крупы, бобовые (фасоль, горох, соя, бобы), орехи	Печень, яйца, жирная рыба
Нафтохиноны: Филлохинон Менахинон	Витамин К Витамин K_1 Витамин K_2	Антигеморрагический	Листовые овощи, цветная капуста, шпинат, кабачки, кукурузное масло, томат, свекла, картофель, морковь, апельсин, банан, персик	Говяжья печень, сыр, молоко, яйца

Таблица 32.2

Источники происхождения и специфические эффекты водорастворимых витаминов

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			Растительные	Животные
Аскорбиновая кислота	Витамин С	Антицинготный Антиоксидантный Антигеморрагический	Шиповник, хвоя, черная смородина, облепиха, капуста, цитрусовые, укроп, петрушка, щавель, шпинат, картофель, зеленый лук, сладкий перец	Небольшое количество в печени, мозге, мясе

Окончание табл. 32.2

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			Растительные	Животные
Тиамин Кокарбоксилаза	Витамин B_1 Кофермент витамина B_1	Антиневритический Антиоксидантный	Хлеб грубого помола, гречневая, овсяная и пшенная крупы, рис необработанный, бобовые (горох, фасоль, соя, бобы), картофель, капуста, дрожжи	Печень, свинина, телятина, небольшое количество в молоке и молочных продуктах
Рибофлавин Флавинмононуклеотид Флавинадениндинуклеотид	Витамин B_2 Коферменты витамина B_2: ФМН ФАД	Стимулятор роста	Гречневая, овсяная крупы, хлеб, шпинат, капуста, горох, дрожжи	Мясо, рыба, печень, сердце, яйца, молочные продукты
Пиридоксин Пиридоксаль Пиридоксамин	Витамин B_6	Антидерматитный	Дрожжи, неочищенные зерна злаковых культур, картофель, гречневая, пшенная крупы, фасоль	Печень, мясо, рыба, яичный желток, молоко
Цианокобаламин	Витамин B_{12}	Антианемический	Не встречается	Печень, почки, мясо, рыба, морепродукты, яичный желток, сыр
Фолиевая кислота	Витамин B_c или B_9	Антианемический	Мука грубого помола, гречневая, овсяная, пшенная крупы, бобовые (соя, фасоль), зеленый лук, грибы, капуста цветная	Печень, молочные продукты, сыр, икра рыб
Никотиновая кислота Никотинамид	Витамин PP или B_3	Антипеллагрический Антиатеросклеротический	Хлеб грубого помола, бобовые (соя, фасоль, горох), сладкий перец, томат, орехи, грибы	Печень, почки, сердце, мясо, рыба
Биофлавоноиды: Гесперидин, Эриодиктин, Рутин, Кверцетин и др.	Витамин P	Ангиопротекторный Антиоксидантный	Шиповник, цитрусовые, орехи, черная смородина и черноплодная рябина, листья чая зеленого, красный виноград, земляника лесная, малина обыкновенная	Не встречается

В группу витаминов входят также близкие им по свойствам вещества, которые выделены значительно позже и названы «витаминоподобными», они имеют такие же буквенные обозначения, как и витамины (U, H, F, N и др.)

32.1. Жирорастворимые витамины

32.1.1. Витамин A (*Vitaminum A*)

Ретинол (витамин A) оказывает значительное влияние на обмен липидов, участвует в синтезе гликопротеинов — важного структурного компонента мембран эпителиальных клеток. Гликопротеины, входящие в состав клеточной оболочки, участвуют в ионном обмене клетки, иммунологических реакциях, адгезии и играют важную роль в метаболизме гликопротеинов и гликозаминогликанов, необходимых для нормального функционирования эпителия слизистых оболочек.

Ретинол

Витамин A участвует в формировании костной ткани, обеспечивает нормальное состояние кожи, зубов, волос. Он необходим для образования зрительного пурпура родопсина, который входит в состав палочек сетчатки глаз, рецепторов, обеспечивающих сумеречное зрение. При дефиците витамина A уменьшается содержание лизоцима в сыворотке крови и других жидкостях, понижается активность лейкоцитов. Витамин A обладает антиоксидантными свойствами, его действие направлено на повышение продукции интерлейкинов (ИЛ), макрофагов, Т-лимфоцитов и защиту витамина C от окисления.

Показания: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, заболевания кожи (псориаз), ожоги, трофические язвы и другие заболевания, связанные с нарушением эпителизации, заболевания ЖКТ (хронические энтериты, энтероколиты), гепатиты, глазные болезни, беременность, грудное вскармливание, детский возраст.

Препараты, обладающие A-витаминной активностью. Витамин A: ретинол (Видестим, Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат); ретиноиды: ацитретин (Неотигазон) [Неотигазон обладает сильным тератогенным действием и не должен назначаться беременным]; третиноин (Ретин-А), изотретиноин (Ретиноевая мазь, Роаккутан); каротиноиды: бетакаротен (*Бета-Каротин*); БАД: Веторон.

32.1.2. Витамин D (*Vitaminum D*)

Биологически активными формами витамина D являются *эрго-* и *холекальциферол*, а также продукты дальнейшего их окисления в организме (кальцитриол, 24,25-диоксикальциферол и др.). Участвуют в минерализации костной ткани, в обмене кальция и фосфора, способствуют всасыванию их в кишечнике и накоплению в костной ткани. Контролируют паратгормон и кальцитонин.

Холекальциферол

Дефицит витамина D в детском возрасте приводит к задержке закрытия родничков, прорезывания зубов; деформации костей позвоночника, мышечной слабости, в дальнейшем — к развитию рахита. Недостаточность у взрослых развивается редко, проявляется остеопорозом и остеомаляцией.

Показания: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, гипокальциемии, остеопороза, остеомаляции, лечение заболеваний костей, связанных с нарушением кальциевого обмена, кожные заболевания (псориаз, волчанка кожи и др.), послеоперационные и идиопатические тетании.

Препараты, обладающие D-витаминной активностью: альфакальцидол (Оксидевит); эргокальциферол (витамин D_2); колекальциферол (Аквадетрим, Витамин D_3 БОН, Кальцемин, Видехол); кальцитриол (Остеотриол); альфакальцидол + кальция карбонат (Холекальциферол); кальципотриол (Псоркутан); парикальцитол (Земплар); рыбий жир из печени трески.

32.1.3. Витамин E (*Vitaminum E*)

Известны семь токоферолов (греч. *tocos* — роды, *phero* — производитель), их изомеры и синтетические производные; наибольшей биологической активностью обладает α-токоферол. *Токоферола ацетат* необходим для нормального функционирования мембран эритроцитов, миокарда, скелетных мышц. Основная роль этого витамина заключается в поддержании стабильности мембран клетки и субклеточных структур, нормальном функционировании мускулатуры. Дефицит витамина E вызывает мышечные нарушения; уменьшается содержание калия, магния, повышается содержание натрия, хлора, проницаемость мембран для ионов кальция снижается — все это приводит к дистрофии мышц с пролиферацией соединительной ткани. Токоферолы участвуют в биосинтезе гемоглобина, препятствуют тромбообразованию, защищают гормоны от окисления, поддерживают иммунитет. Антиоксидантные свойства витамина E обусловлены его способностью инактивировать свободные радикалы, которые инициируют перекисное окисление липидов, повреждают мембраны и суб-

клеточные структуры. Витамин Е подавляет липооксигеназные и циклооксигеназные пути окисления арахидоновой кислоты, экранирует жирные кислоты мембранных липидов от воздействия свободных радикалов и тем самым тормозит перекисное окисление ПНЖК. Витамин Е обеспечивает включение метионина в белки, предохраняет от окисления витамин А, участвует в образовании спермы, обеспечивает имплантацию яйцеклетки в слизистую матки и последующее ее развитие. Участвует в нормализации углеводного, белкового и жирового обменов, обладает радиопротекторным и канцерогенным действием.

Токоферола ацетат

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, бесплодие у мужчин и женщин, сердечно-сосудистые заболевания, мышечная дистрофия, заболевания ЖКТ и печени, гемолитическая анемия. Токоферола ацетат — см. гл. 24 «Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов».

Препараты, обладающие Е-витаминной активностью: Витамин Е (альфа-Токоферола ацетат); Витамин Е + Ламинарии слоевищ экстракт (Адаптовит, Адаптокон).

32.1.4. Витамин К (*Vitaminum K*)

Фитоменадион (Витамин К) частично синтезируется микроорганизмами толстой кишки, основная часть поступает с пищей, всасывание происходит при обязательном наличии жира и желчи. Биологическая роль определяется его участием в процессах свертывания крови. Необходим для синтеза в печени активных форм протромбина (фактора II) и ряда других факторов, принимающих участие в свертывании крови (проконвертина, антигемофильного глобулина и фактора X, протеина С, остеокальцина). Активные его формы способны связывать кальций и инициировать процессы свертывания крови. Влияет на структурные и функциональные свойства биологических мембран клетки, участвует в регуляции синтеза фактора эластичности сосудов, необходим для синтеза АТФ и креатинфосфата в тканях. Витамин К является компонентом микросомальных ферментных систем, участвующих в синтезе γ-карбоксиглютаминовой кислоты, входящей в состав многих белков. Он также повышает активность некоторых ферментов (креатинкиназы, энтерокиназы, амилазы, липазы, аминотрансферазы, щелочной фосфотазы). Препараты оказывают иммуномодулирующий эффект, нормализуют моторную функцию желудка и кишечника, участвуют в процессах карбоксилирования и метаболизме костной ткани, предохра-

няя кость от нежелательных метаболических повреждений, снижая риск переломов, уменьшая выраженность остеопороза.

Фитоменадион

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, геморрагический синдром, кровотечения различного генеза, заболевания печени и ЖКТ, перед обширными оперативными вмешательствами, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

Препараты, обладающие К-витаминной активностью: менадиона натрия бисульфит (Викасол).

32.2. Водорастворимые витамины

32.2.1. Витамин B_1 (*Vitaminum B_1*)

Витамин B_1 синтезируется микрофлорой (например, *E. coli*) ЖКТ человека и растительными клетками в зеленой части высших растений. Тиамин, связываясь с АТФ, превращается в кофермент — дифосфат тиамина (кокарбоксилазу). Участвует в углеводном, водно-солевом обменах.

Тиамин

Принимает участие в синтезе ацетилхолина, блокирует холинэстеразу, тем самым повышает уровень ацетилхолина. Улучшает проведение нервного возбуждения в синапсах, контролирует транспорт натрия через мембрану нейрона, участвует в синтезе миелина. Электрическая стимуляция нервов сопровождается высвобождением тиамина. Витамин B_1 нормализует деятельность центральной и периферической нервных систем. Он необходим для нормального функционирования сердечно-сосудистой и эндокринной систем, поддерживает мышечный тонус внутренних органов и энергообеспечения тканей, особенно миокарда и скелетных мышц. Принимает участие в синтезе стероидных гормонов, а при сахарном диабете выступает как синергист инсулина. При его недостатке развивается отрицательный азотистый баланс, повышается уровень кетокислот, образуется кардиотоксический метаболит γ-о-α-кетоглютарат. Витамин B_1 участвует в переаминировании аминокис-

лот, влияет на тканевое дыхание, обладает антистрессорным эффектом. Витамин регулирует функции ЖКТ (моторную, секреторную и всасывательную), при его дефиците наблюдается снижение аппетита, тошнота, задержка стула.

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, дистрофия миокарда различной природы, сердечные аритмии, заболевания центральной и периферической нервной системы, структурно-функциональные нарушения ЖКТ, беременность, грудное вскармливание, тяжелая физическая нагрузка, экстремальные состояния.

Препараты, обладающие B_1-витаминной активностью: тиамин (Витамин B_1, тиамина бромид, тиамина хлорид).

32.2.2. Витамин B_2 (*Vitaminum B_2*)

Рибофлавин (витамин B_2) в кишечнике фосфорилируется, связываясь с АТФ, превращается в коферменты — флавинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид. Принимает участие в углеводном, жировом, аминокислотном обменах, тканевом дыхании, кроветворении (синтезе гемоглобина и эритроцитов). Является кофактором, обеспечивающим активность глютатион-редуктазы эритроцитов и лейкоцитов, способствует регенерации эритроидного ростка.

$$CH_2{-}(CH(OH))_3{-}CH_2OH$$

H_3C, H_3C, N, N, N, NH, O, O

Рибофлавин

Витамин B_2 играет важную роль в сохранении зрительных функций, принимает участие в построении зрительного пурпура, защищает сетчатку глаза от воздействия УФ-лучей, его недостаток вызывает светобоязнь, резь в глазах, конъюнктивит и другие воспалительные процессы. Поддерживает нормальное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта, оболочки губ и языка, участвует в синтезе белка, необходим для всасывания железа, витамина PP и B_6. Витамин B_2 обеспечивает окисление молочной кислоты в пировиноградную; регулирует окислительно-восстановительные реакции в организме; при его недостатке страдает окисление органических веществ, дающих энергию для роста и развития организма; поддерживает нормальное состояние кожи, волос, ногтей.

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, заболевания глаз (кератит, конъюнктивит, блефарит), кожные заболевания (экзема, трофическая язва, зудящие дерматозы), патологические состояния, связанные с гипоксией, инфекцией, и заболевания ЖКТ.

Препараты, обладающие B_2-витаминной активностью: рибофлавин (витамин B_2, рибофлавинмононуклеотид).

32.2.3. Витамин B_6 (*Vitaminum B_6*)

Пиридоксин в организме подвергается фосфорилированию, превращаясь в кофактор многих ферментов. Активными являются фосфорилированные формы пиридоксаля, пиридоксина и пиридоксамина, которые принимают участие в регуляции белкового, жирового обменов, обмена гистамина. Необходим для синтеза никотиновой, γ-аминономасляной, арахидоновой кислот, а также синтеза серотонина, дофамина, гистидина, пролина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Участвует в транспорте аминокислот и процессах их превращения, осуществляя декарбоксилирование и переаминирование (обратимого переноса аминогруппы). Подготавливает строительный материал для синтеза белков — альбуминов и трансферрина (транспортирующего железо).

CH_2OH, HO, CH_2OH, H_3C, N

Пиридоксин

Показания: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, нарушения функции нервной системы (парезы, параличи, травмы головного мозга), лечение (отравление) противотуберкулезными ЛС, заболевания, сопровождающиеся расстройством белкового обмена (тяжелые инфекции и др.); используется в комплексной терапии язвенной болезни, атеросклероза, гипохромной анемии, бронхиальной астмы.

Препараты, обладающие B_6-витаминной активностью: пиридоксин (Витамин B_6, пиридоксина гидрохлорид); пиридоксальфосфат.

32.2.4. Витамин B_{12} (*Vitaminum B_{12}*)

Цианокобаламин синтезируется микрофлорой кишечника, для его всасывания необходим внутренний фактор Кастла — гастромукопротеин, который продуцируется обкладочными клетками желудка и представляет собой гликопептид. Связываясь с цианокобаламином, он образует комплекс, необходимый для осуществления механизма всасывания в кишечнике (облегченная диффузия). Превращается в активную форму — кобаламид и с помощью других транспортных белков (транскобаламинов) переносится к органам и тканям. Участвует в окислительно-восстановительных процессах, стимулирует синтез белка, нуклеиновых кислот, углеводов и улучшает транспорт жиров, усиливает усвоение растительных белков. Необходим для нормального кроветворения, участвует в пролиферации, дифференциации и созревании эритроцитов, способствует насыщению гемоглобина железом. Восстанавливает фолиевую кислоту в активную форму (тетрагидрофолиевую), необходимую для синтеза ДНК. Стимулирует биосинтез миелина (предотвращает демиелинизацию нервов), холина (предшественника ацетилхолина, участвующего в процессах, связанных

с памятью и обучением), метионина, коэнзима А, креатина, антиоксиданта глутатиона и янтарной кислоты. При применении препаратов витамина B_{12} возможно развитие анафилактического шока.

Цианокобаламин

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, различные формы анемии (гиперхромной, мегалобластической, гипохромной), при заболеваниях нервной системы, дистрофических изменениях миокарда, при заболеваниях органов ЖКТ и печени.

Препараты, обладающие B_{12}-витаминной активностью: цианокобаламин (витамин B_{12}, Цикомин-Альтфарм, Нейробене).

32.2.5. Витамин С (*Vitaminum C*)

Аскорбиновая кислота не синтезируется и не накапливается в организме человека. При поступлении с пищей превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Участвует в транспорте водородных ионов, окислительно-восстановительных процессах, углеводном и жировом обменах, метаболизме тирозина, фенилаланина, пептидных гормонов. Необходима для осуществления функций эндоплазматического ретикулума клеток, обеспечивает окисление глюкозы, синтез гликогена, альбумина, проколлагена и коллагена, протромбина, стероидных гормонов, норадреналина и адреналина. Облегчает всасывание железа из кишечника, участвует в его распределении, накоплении и включении в гем. Нормализует проницаемость капилляров, обеспечивает активное протекание процессов регенерации тканей,

является мощным антиоксидантом, улавливает свободные радикалы, обезвреживает токсические вещества, предотвращает образование нитрозаминов. Витамин С регулирует функции нервной системы, стимулирует деятельность эндокринных желез (особенно надпочечников), активирует ферменты и улучшает функции печени.

Аскорбиновая кислота

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза; нарушения кроветворения; заболевания сердца, печени, легких; инфекционные и аллергические заболевания (как противовоспалительное и капилляроукрепляющее); заболевания, связанные с нарушением трофики и репаративных процессов (язвы, раны и т. д.); при отравлениях, шоке, коллапсе.

Препараты, обладающие С-витаминной активностью: аскорбиновая кислота (витамин С, Асковит); жевательные таблетки «Роствит»; аскорбиновая кислота + натрия аскорбат (Биовиталь витамин С 500, Витамин С плюс, Упсавит витамин С, УПСА-С); аскорбиновая кислота + декстроза (аскорбиновая кислота с глюкозой), шиповника плодов сироп, шиповника экстракт жидкий или сухой.

32.2.6. Витамин B_c (*Vitaminum B_c*)

Фолиевая кислота в организме человека синтезируется микрофлорой кишечника. В печени образуется активная форма — тетрагидрофолиевая кислота, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, важнейших компонентов нуклеиновых кислот. Является переносчиком метильных групп и участвует в синтезе холина, адреналина, гистидина, метионина, креатина, метаболизме никотиновой кислоты. Необходима для нормального протекания пролиферативных процессов, деления клеток костного мозга. Необходима для нормального кроветворения, способствует всасыванию железа, стимулирует эритропоэз и снижает образование вредной аминокислоты гомоцистеина. В период беременности участвует в формировании нервной системы плода, дефицит фолиевой кислоты приводит к снижению интеллектуальных способностей.

Фолиевая кислота

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, различные формы анемий, лейкопении, комплексная терапия хронических заболеваний в гастроэнтерологии, неврологии, при длительной интоксикации организма, при онкологических заболеваниях, туберкулезе и алкоголизме.

Препараты, обладающие B_c-витаминной активностью: фолиевая кислота (Фолацин, Мамифол); кальция фолинат (Лейковорин, Фолинат кальция).

32.2.7. Витамин PP (*Vitaminum PP*)

В неизмененном виде всасывается из кишечника. В печени из аминокислоты триптофан превращается в активные коферменты: *никотинамидадениндинуклеотид* (НАД) и *никотинамидадениндинуклеотидфосфат* (НАДФ), которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании и превращении энергии в клетках, транспорте водорода и фосфора в организме. Принимают участие в углеводном, белковом и липидном обменах, метаболизме пурина и аминокислот. Улучшают трофику тканей, способствуя их регенерации, увеличивают просвет сосудов, их проницаемость, снимают спазмы, замедляют свертывание крови и повышают ее фибринолитическую активность. Повышают микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, понижают плазменные уровни всех атерогенных липопротеидов в организме и уменьшают развитие атеросклероза.

O OH N

Кислота никотиновая

O N NH_2

Никотинамид

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, при вялозаживающих ранах, язвах, инфекционных заболеваниях и отравлениях, при заболеваниях ЖКТ и печени, профилактика и лечение атеросклероза, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, протекающих с явлением гипоксии.

Кислота никотиновая, Эндурацин, никотинамид — см. гл. 24 «Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов».

Препараты, обладающие PP-витаминной активностью: никотиновая кислота (Ниацин, Эндурацин); никотинамид.

32.2.8. Витамин P (*Vitaminum P*)

Этот витамин объединяет ряд соединений, относящихся к группе биофлавоноидов, наибольшей активностью обладает *кверцетин*. Флавоноиды снижают активность гиалуронидазы, вследствие чего уменьшается проницаемость сосудистой стенки и ломкость капилляров, участвуют в синтезе коллагена.

Кверцетин

Обладают противоязвенным, противовоспалительным, желчегонным, радиопротекторным, антиоксидантным, антиагрегантным, гипотензивным, антиаритмическим эффектами. Способствуют проникновению витамина С внутрь клеток, превращая его в монодегидроаскорбиновую кислоту, участвующую в окислительно-восстановительных процессах.

Показания к назначению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, повышенная проницаемость капилляров, заболевания сосудистой системы (тромбофлебиты, геморрой), отеки различного генеза, травмы, обморожения.

Препараты, обладающие Р-витаминной активностью: кверцетин, рутозид (Венорутон, Рутин), Детралекс (содержит флавоноидную фракцию гесперидина и диосмина), троксерутин.

Таблица 32.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Витамин А (*Vitaminum A*)	Ретинол	Ампулы по 1 мл по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ	Пероральные лекарственные формы принимают после еды или с пищей. Дозу подбирают индивидуально в зависимости от характера заболевания
	Ретинола ацетат	Капсулы по 3300, 5 000, 33 000 МЕ № 10, 20	
	Ретинола пальмитат	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,01135 г № 20, 30, 40, 50 Флаконы по 10 мл (1 мл/100 000 МЕ)	
Витамин Е (*Vitaminum E*)	Альфа-Токоферола ацетат	Капсулы желатиновые по 200 МЕ № 100 Капсулы по 200, 400 мг № 20 Ампулы по 1 мл 10% масляного р-ра № 10	—

Окончание табл. 32.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Витамин B_1 (*Vitaminum B_1*)	Тиамина хлорид	Таблетки по 2, 5, 10 мг	Используют синтетические тиамина хлорид и тиамина бромид. Вводят по 1 мл 1 раз в день в/м, инъекции болезненные. Курс 30 дней
	Тиамина бромид	Ампулы по 1 мл 2,5%, 5% р-ра Таблетки по 0,0129, 0,00258, 0,00645 г № 50 и № 100 Ампулы по 1 и 2 мл 0,3 и 0,6 г/мл	
Витамин B_2 (*Vitaminum B_2*)	Рибофлавин	Таблетки по 10 мг № 10, 35	Принимают внутрь за 30 мин до еды. В офтальмологии применяют 0,01% р-р в виде глазных капель
Витамин B_6 (*Vitaminum B_6*)	Пиридоксина гидрохлорид	Ампулы по 0,01 и 0,05 г в 1 мл № 10	Вводят в/м, в/в, п/к. Курс 10–30 дней. Инъекции болезненные, плохо переносятся больными
Витамин С (*Vitaminum C*)	Аскорбиновая кислота	Драже по 50 мг № 50, 100, 200	При длительном введении в больших дозах повреждает островковый аппарат поджелудочной железы с последующим торможением высвобождения инсулина
	Аддитива Витамин С	Таблетки по 25, 50 мг № 10, 50 Ампулы по 50 мг в 1 мл № 10	
	Витрум Плюс Витамин С	Таблетки шипучие с лимонным вкусом по 1 г № 10, 20 для приготовления шипучего напитка	

32.3. Витаминоподобные лекарственные средства

К витаминоподобным ЛС относятся: бенфотиамин, кальция пантотенат, кокарбоксилаза, левокарнитин (Элькар, Карнитен), натрия аскорбат, витамин Н (Биотин), витамин U (метилметионинсульфония хлорид), витамин B_5 (пантотеновая кислота), витамин B_{15} (пангамовая кислота, кальция пангамат), оротовая кислота (калия оротат, магния оротат, витамин B_{13}), витамин N (липоевая кислота, липамид), фолиниевая кислота (натриофолин медак), витамин F (смесь эфиров линолевой и линоленовых кислот) (табл. 32.4).

Лекарственные препараты на основе витаминоподобных препаратов нашли широкое применение в комплексной терапии многих заболеваний. Витамин U применяют при заболеваниях ЖКТ (язвенной болезни желудка

и двенадцатиперстной кишки, гастритах, дуоденитах и других расстройствах кишечника), витамины H, N, F усиливают регенеративные процессы, что дало возможность применять их в дерматологической практике.

Таблица 32.4

Витаминоподобные соединения

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			Растительные	Животные
Биотин	Витамин H	Антидерматитный Липотропный	Дрожжи, бобовые, орехи, цветная капуста	Печень, почки
Пангамовая кислота	Витамин B_{15}	Антигипоксический Липотропный	Рисовые отруби, дрожжи, орехи, абрикосы	Бычья кровь, печень
Пантотеновая кислота	Витамин B_5	Антиневритический Антидерматитный Антиаллергический	Дрожжи, бобовые (горох, фасоль), капуста, зерновые культуры	Печень, почки, икра рыб, яичный желток
Метилметионинсульфония хлорид	Витамин U	Противоязвенный Липотропный	Капуста, свекла, зелень петрушки, сельдерея, спаржа, томаты	Не встречается
Оротовая кислота	Витамин B_{13}	Регенерация тканей	Дрожжи	Молоко, молочные продукты, печень
Липоевая (тиоктовая) кислота	Витамин N	Антиоксидантный	Дрожжи, зеленолистные растения. В овощах и фруктах содержится мало	Печень, мясо (телятина, говядина), молоко

32.4. Растительные витаминные препараты

Растительные витаминные препараты обогащают организм витаминами, повышают защитные силы организма, увеличивают выносливость при экстремальных нагрузках, способствуют сбалансированной работе всех систем организма и ускоряют заживление ран, язв, трещин.

Витаминные фитопрепараты: шиповника плодов сироп, шиповника экстракт жидкий (сухой), шиповника экстракта сухого гранулы, масло шиповника, масло облепиховое, рябины плоды + шиповника плоды (Витаминный сбор № 2), различные витаминные сборы, витаминные чаи и соки (моркови, капусты).

32.5. Витаминные препараты животного происхождения

Витаминные препараты животных продуктов и вытяжек из органов животных: Рыбий жир, Витогепат, Гепавит, Сирепар, Камполон, Антианемин.

Цитамины, разработанные в Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), представляют собой сбалансированные природные нуклеопротеиновые комплексы органотропного действия. Это новые биологически активные вещества, рассматриваемые как клеточные биорегуляторы. Они являются натуральными продуктами, выделяются из органов и тканей животных и не содержат каких-либо дополнительных компонентов, в том числе и консервантов. Основной механизм их биологического действия заключается в коррекции клеточного обмена в поврежденных тканях. Цитамины подготавливают незрелые клетки к нормальному развитию в зрелые формы и обеспечивают в тканях-мишенях выработку нормальных клеток с оптимальным уровнем клеточного метаболизма.

В настоящее время выделено из различных органов и тканей животных 17 цитаминов: церебрамин (биорегулятор мозга), вазаламин (сосудов), корамин (сердца), гепатамин (печени), панкрамин (поджелудочной железы), вентрамин (слизистой желудка), тимусамин (биорегулятор иммунной системы), бронхаламин (органов дыхания), хондрамин (хрящевой ткани), просталамин (предстательной железы), тесталамин (семенников), эпифамин (получают из эпифиза, регулирует хроноритмы), ренисамин (почек), тирамин (щитовидной железы), супренамин (надпочечников), овариамин (яичников), офталамин (органов зрения). Молекулярные массы компонентов фракций цитаминов, выделенных из близких по происхождению тканей, идентичны (находятся в близком соответствии). Цитамины в биологически связанной форме содержат физиологические концентрации минеральных веществ (Mg, Fe, P, K, Ca, Na S и др.), микроэлементов (Cu, Mn, Co, Mo, Al) и витаминов (B_1, B_2, PP, A, E), а также содержат белки, жиры и практически не содержат углеводов, что особенно ценно при диетических рационах питания, при определенных заболеваниях (диабете, ожирении), так как являются низкокалорийным продуктом.

Клиническое применение цитаминов показало, что они регулируют и восстанавливают защитные механизмы организма. Это позволяет предупредить возникновение и развитие различных заболеваний, а также ускорить реабилитацию больных после перенесенных тяжелых заболеваний (хирургических операций, ожогов, онкологических, инфекционных заболеваний и заболеваний иммунной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем). Эффективным является применение цитаминов при различных стрессовых и преморбидных состояниях (состояниях между здоровьем и болезнью).

В настоящее время цитамины выпускают в таблетках и капсулах. Рекомендуется их принимать за 10–15 мин до еды по 1–3 капсулы или таблетки 2–3 раза в день. Курс лечения цитаминами в среднем составляет 15 дней. Исключение составляет хондрамин — курс лечения 30 дней. Повторные курсы цитаминами проводятся через 3–6 месяцев.

32.6. Поливитаминные препараты

Поливитаминные препараты в зависимости от дозы витаминов в лекарственной форме можно разделить на следующие группы.

1. Содержащие от 2 до 4 необходимых витаминов и применяемые при определенной патологии: Аскорутин, содержит витамины С и РР; Аевит (А, Е) — витамин Е + ретинол; Аекол (А, Е, К) — бетакаротен + витамин Е + менадион + ретинол; Мильгамма (B_1, B_6); Неуроксин (B_1, B_6, B_{12}), Тетравит (B_1, B_2, Р, С).

2. Содержащие 5–12 сбалансированно подобранных витаминов: Декамевит, Ундевит, Аэровит, Глутамевит, Гендевит. Такие витаминные препараты используют при полигиповитаминозах, связанных с нарушением всасывания и усвоения витаминов в организме, а также при нагрузках — экстремальных, психоэмоциональных и физических.

3. Содержащие многокомпонентные смеси витаминов с макро- и микроэлементами: Алфавит, Дуовит, Витанова, Матерна, Центрум, Витрум, Компливит, Юникап М, Т, Ю и др.

Добавление минеральных веществ (Zn, Cu, Ca, Fe, Mn, Mg и др.), участвующих в многочисленных путях метаболизма и обеспечивающих нормальное функционирование органов и систем человека, значительно повысило эффективность фармакотерапевтического действия для профилактики и лечения различных патологических процессов.

4. Детские витаминные препараты выпускаются в специальных лекарственных формах: капли, жевательные таблетки и пастилки, сиропы, шипучие таблетки. Обычные таблетки для детей имеют специальную форму в виде зверушек или яркую окраску. Они классифицируются в зависимости от возраста (для грудных детей; от 2 до 4 лет; от 4 до 10 лет; для подростков) и по лечебно-профилактическому эффекту: для профилактики рахита, кариеса, для стимуляции кроветворения, повышения резистентности организма к инфекциям и др. Взаимодействие витаминов с другими ЛС приведено в табл. 32.5.

Таблица 32.5

Взаимодействие витаминов с другими лекарственными средствами

Витаминные лекарства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Препараты витамина А	Антибиотики тетрациклинового ряда	Риск злокачественной интракраниальной гипертензии
	Витамин Е	Снижение усвояемости витамина А
	Нитраты и нитриты	Повышение внутричерепного давления
	Холестирамин, колестипол	Нарушение всасывания витамина А
	Препараты кальция (большие дозы, длительный прием)	Гиперкальциемия
	Салицилаты, глюкокортикостероиды	Уменьшение побочных эффектов

Окончание табл. 32.5

Витаминные лекарства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Витамин K, Викасол	Кумарины, фенилдионы	Антагонизм
	Непрямые антикоагулянты (неодикумарин, синкумар)	Понижение эффекта антикоагулянтов
Препараты витамина D, кальцитриол	Салицилаты, тетрациклины	Снижение эффективности витамина
	Кальцифедиол	Риск токсических эффектов
	Тиазидные диуретики, препараты кальция	Гиперкальциемия
Витамин E	Антикоагулянты	Риск гипопротромбинемии
	Витамин A	Снижение усвояемости витамина A
	Витамин D	Уменьшение эффективности и токсичности
	Холестирамин, колестипол	Нарушение всасывания витамина E
Витамин C	Барбитураты	Повышение экскреции с мочой витамина C
	Оральные контрацептивы	Нарушение всасывания оральных контрацептивов
	Сульфаниламиды, салицилаты	Риск развития кристаллурии
	Этанол (алкоголь), курение	Ускорение биотрансформации витамина C, снижение запасов в организме
Витамин B_1, тиамин	Аминогликозиды, пенициллины	Химическое взаимодействие с образованием неактивных метаболитов
	Никотиновая кислота (в одном шприце)	Инактивация тиамина
	Пиридоксин	Затруднение превращения тиамина в активную форму
	Суксаметония хлорид (Листенон), суксаметония иодид (Дитилин)	Ослабление эффекта деполяризующих миорелаксантов
Фолиевая кислота	Антациды, противосудорожные (дифенин, фенобарбитал)	Нарушение всасывания фолиевой кислоты
	Сульфасалазин	Уменьшение абсорбции витамина
Препараты витамина B_6, пиридоксин	Противопаркинсонические (леводопа, мадопар, наком)	Ослабление эффекта противопаркинсонических средств
	Тиамин	Затруднение превращения тиамина в активную форму

Д. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

ГЛАВА 33

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является защитной реакцией организма, его органов и тканей на повреждающие факторы, относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов и одновременно представляет собой важную защитно-приспособительную реакцию. Оно является центральной проблемой общей патологии на протяжении всей истории учения о болезни как процесс, лежащий в основе большинства заболеваний человека. Основная роль воспаления — ограничение и удаление повреждающих факторов, а также восстановление поврежденных тканей. Любое воспаление включает три основных компонента: альтерацию — повреждение клеток и тканей; расстройство микроциркуляции с экссудацией и миграцией клеток крови; пролиферацию — размножение клеток и восстановление целостности поврежденной ткани. Патогенез воспаления представляет собой сложное сочетание нервных, гуморальных и эффекторных механизмов, лежащих в основе большого числа воспалительных феноменов, составляющих вышеперечисленные явления.

Общие проявления воспаления включают лихорадку, реакции кроветворной ткани с развитием лейкоцитоза, повышение СОЭ, ускорение тканевого метаболизма, измененную иммунологическую реактивность, явления интоксикации организма. Клиническими признаками воспаления являются «*rubor*» покраснение (гиперемия); «*calor*» местное повышение температуры (гипертермия); «*tumor*» тканевой отек (следствие гиперосмии); «*dolor*» боль (гипералгия); «*functio laesa*» нарушение функции, а также местный ацидоз (следствие гипоксии в области воспаления). Боль — наиболее частая причина обращения пациента за медицинской помощью. Четкого определения боли не существует, ВОЗ приводит такое определение: «неприятное чувственное и эмоциональное ощущение, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Боль в результате воспаления возникает как защитная реакция на внешние раздражители.

Воспалительный процесс инициируется повреждением клеточных мембран и опосредуется большим количеством медиаторов. Воспалительный процесс в организме условно можно разделить на две формы: острую

и хроническую. Острый воспалительный процесс является первоначальным ответом на повреждение тканей и опосредуется выделением медиаторов воспаления — гистамина, серотонина, брадикинина, простагландина и лейкотриенов. При хроническом воспалении высвобождается целый ряд медиаторов, не играющих важной роли в процессе острого воспаления — ИЛ, интерфероны, факторы некроза опухоли α (ФНО-α). Все типы воспалительного процесса связаны с активацией иммунной системы, но именно в случае хронического наибольшую роль в развитии играют иммунокомпетентные клетки.

При повреждении клеток в первую очередь страдают клеточные мембраны, содержащие фосфолипиды, из которых под действием фосфолипазы A_2 образуется арахидоновая кислота — предшественник воспалительных эйкозаноидов. Метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути ведет к образованию простагландинов, которые осуществляют вазодилатацию, увеличивают проницаемость капилляров, опосредуют болевые ощущения и хемотаксис. Известны две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Предполагается, что ЦОГ-1 постоянно находится в активированном состоянии и выполняет гомеостатические функции, а ЦОГ-2 активируется при воспалении и усиливает воспалительную реакцию. Под воздействием ЦОГ-1 в организме постоянно синтезируются простагландины, которые регулируют функции многих органов и тканей (секрецию защитной слизи в желудке, агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, кровообращение в почках, тонус и сократительную активность миометрия и т. д.). В норме активность ЦОГ-2 невелика, однако в условиях воспаления происходит индукция синтеза этого фермента. Избыточные количества простагландинов E_2 и I_2 вызывают в очаге воспаления расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, сенсибилизируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину. Перечисленные факторы приводят к развитию основных признаков воспаления.

С целью уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют противовоспалительные средства (табл. 33.3). Выделяют три группы противовоспалительных средств:

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стероидные противовоспалительные средства

— Глюкокортикостероиды; см. также п. 31.3 «Препараты гормонов стероидной структуры»

Нестероидные противовоспалительные средства

— НПВС с анальгетическим действием и слабовыраженной противовоспалительной активностью:

- Производные пиразолона: метамизол натрия, пропифеназон, аминофеназон
- Производные парааминофенола: фенацетин, парацетамол
- Производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак

— НПВС с анальгетическим и противовоспалительным действием:

- Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота

- Производные арилуксусной кислоты: диклофенак
- Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, кетопрофен, напроксен
- Производные индолуксусной кислоты: индометацин
- Производные эноликовой кислоты:
  - Пиразолидиндионы: фенилбутазон, фепразон
  - Оксикамы: пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
- Производные антраниловой кислоты: мефенамовая кислота, этофенамат
- Некислотные производные:
  - Алкалоны: набуметон
  - Производные сульфонамида: нимесулид
  - Коксибы: целекоксиб, парекоксиб

Медленно действующие (базисные) противоревматоидные средства

— Препараты золота: натрия ауротиомалат, ауранофин, D-пеницилламин

— 4-Аминохинолины: хлорохин (Хингамин), гидроксихлорохин (Плаквенил)

— Другие препараты: метотрексат, пеницилламин, сульфасалазин

В практике чаще используют клиническую классификацию НПВС, основанную на селективности действия препаратов в отношении ЦОГ:

1. Высокоселективные (необратимые) ингибиторы ЦОГ-1:

ацетилсалициловая кислота (75–300 мг/сут).

2. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1:

ацетилсалициловая кислота (0,5–1,0 г/сут), *индометацин*, *кетопрофен*, *пироксикам*, *напроксен*.

3. Неселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

ибупрофен, *лорноксикам*, *диклофенак*, *ацеклофенак* и др.

4. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:

мелоксикам, *нимесулид*.

5. Высокоселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:

целекоксиб, *парекоксиб*.

Отдельно следует рассматривать *парацетамол*, являющийся ингибитором ЦОГ-3 (в ЦНС), однако противовоспалительным эффектом данный препарат не обладает.

Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов связано с их способностью ингибировать фосфолипазу A_2. При этом нарушается образование простагландинов, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, глюкокортикостероиды подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Так как глюкокортикостероиды обладают также иммуносупрессивным действием, их часто применяют при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, нейродермиты, экзема).

Длительное применение этих препаратов вызывает многочисленные побочные эффекты: снижение иммунитета, остеопороз, гипергликемию, ульцерогенное действие, нарушение синтеза белков, психические нарушения, задержку ионов натрия и воды, повышение АД, характерное перераспределение жировой ткани и др.

Механизм противовоспалительного действия НПВС (рис. 33.1) обусловлен ингибированием биосинтеза простагландинов E_2 и I_2 в очаге воспаления за счет нековалентного связывания с ЦОГ.

Анальгетическое действие НПВС в основном обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов E_2 и I_2 и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландины E_2 и I_2 сенсибилизируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Жаропонижающее (антипиретическое) действие НПВС также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. При воспалении ИЛ-1 стимулирует выработку простагландина E_2 в гипоталамусе, что приводит к лихорадке. Снижение активности ИЛ-1 и биосинтеза простагландинов в гипоталамусе за счет ингибирования ЦОГ-2 или ЦОГ-3 (парацетамолом) приводит к развитию жаропонижающего действия. Жаропонижающий эффект ненаркотических анальгетиков используется при заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела выше 38 °С, а также при меньшей гипертермии, если она сопровождается риском

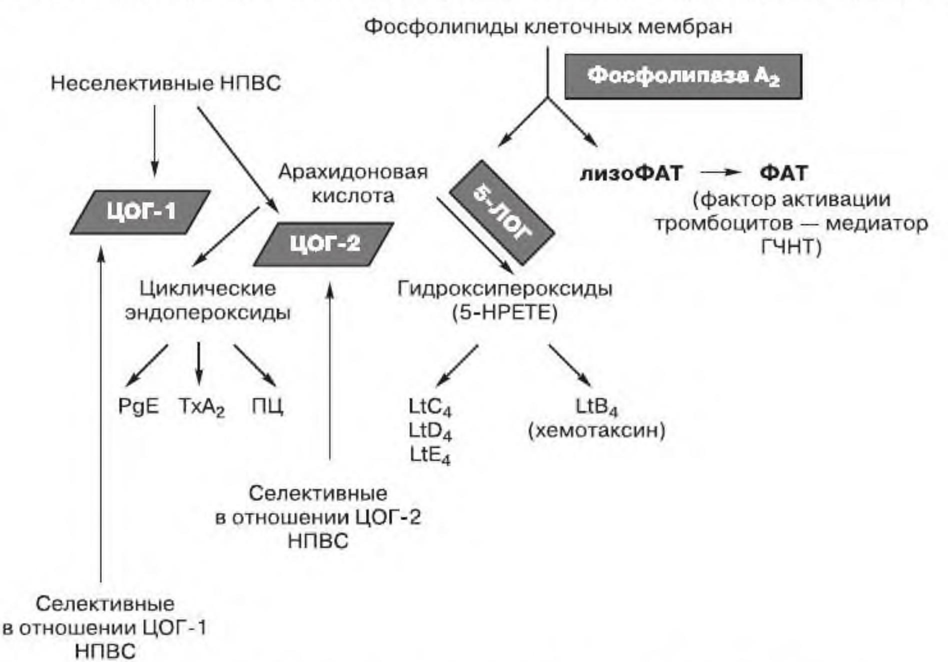


Рис. 33.1. Механизм действия НПВС. Точки приложения: *TxA_2* — тромбоксан A_2; *PgE* — простагландин E; *Lt* — лейкотриены; *ЦОГ* — циклооксигеназа; *ПЦ* — простациклины; *ЛОГ* — липооксигеназа; *ГЧНТ* — гиперчувствительность немедленного типа

судорожного синдрома (маленькие дети) или плохо переносится. Нормальная температура тела при приеме НПВС снижается незначительно.

Неселективное ингибирование ЦОГ влечет за собой ряд последствий, связанных со снижением синтеза эйкозаноидов в нормальных физиологических состояниях (ЦОГ-1). Основной побочный эффект у неселективных НПВС — ульцерогенное действие — напрямую связан с ингибированием ЦОГ-1, снижением синтеза защитных простагландинов группы Е, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка). Этот процесс вызывает нарушение баланса факторов агрессии и защиты в желудке и влечет за собой изъязвление слизистой, вплоть до обильных кровотечений из ЖКТ (табл. 33.1). Для предупреждения этого побочного эффекта зачастую советуют запивать НПВС большим объемом воды. Категорически не рекомендуется запивать НПВС щелочным питьем, так как в результате химических взаимодействий значительно снижается активность НПВС, являющихся по своей структуре слабыми кислотами. Нередко в качестве сопутствующей терапии назначают антациды, H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы или используют комбинированные формы с мизопростолом, например *артротек* (диклофенак + мизопростол). Помимо этого неселективные НПВС могут снижать агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования в них ЦОГ-1 и снижения синтеза тромбоксана A_2, что влечет за собой дополнительный риск кровотечения.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в терапевтических дозах ингибируют преимущественно индуцируемую воспалением форму ЦОГ, поэтому побочные эффекты, связанные с ингибированием ЦОГ-1, встречаются у них существенно реже (8–15%) и возникают обычно при длительном приеме препаратов. Длительное применение селективных препаратов (при противовоспалительной терапии) сопровождается индукцией экспрессии гена ЦОГ-2 (по механизму обратной связи). Это вызывает необходимость увеличения дозы приема препаратов, что, в свою очередь, снижает селективность. Также среди общих побочных эффектов стоит выделить гепатотоксичность, нефротоксичность, лейкопению, тромбоцитопению, нейтропению, энтеротоксичность, аллергические реакции.

Угнетение синтеза простагландинов, функции тромбоцитов, высокая степень связывания препаратов с белками плазмы крови могут привести к характерным межлекарственным взаимодействиям при назначении НПВС с препаратами других групп (табл. 33.2).

Ацетилсалициловая кислота

Индометацин

Пироксикам *Рофекоксиб*

Диклофенак натрия *Мелоксикам*

Нимесулид

Кислота ацетилсалициловая — производное салициловой кислоты, необратимо блокирует ЦОГ за счет ацетилирования активного центра фермента. Обладает значительно большим сродством к ЦОГ-1, чем к ЦОГ-2.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и тонкого кишечника, максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 1–2 ч после приема. Средние дозы ацетилсалициловой кислоты (500–1500 мг в сутки) используются для жаропонижающего и непродолжительного анальгетического действия, высокие дозы (обычно более 3000 мг в сутки) могут оказывать противовоспалительный эффект, но при этом чрезвычайно высок риск развития любых типичных побочных эффектов НПВС.

В настоящее время ацетилсалициловая кислота часто применяется как эффективный антиагрегант в дозах 75–150 мг (до 300 мг) в сутки для профилактики тромбоза коронарных сосудов при ишемической болезни сердца, для профилактики ишемического инсульта (см. п. 27.1 «Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)»).

Специфическими побочными эффектами ацетилсалициловой кислоты являются раздражение и изъязвление слизистой оболочки желудка, бронхоспазм — «аспириновая астма». Бронхоспазм обусловлен активацией липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты являются: гиперчувствительность, возраст менее 5 лет (риск развития синдрома Рейе), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск гемолиза), заболевания ЖКТ, риск кровотечения, нарушение функции почек, бронхиальная астма, последний триместр беременности (риск развития слабости родовой деятельности), кормление грудью (при приеме свыше 300 мг в сутки).

Ибупрофен — производное фенилпропионовой кислоты, применяется при болях, обусловленных воспалением. Является одним из наиболее безопасных и потому часто назначаемых НПВС. Анальгетическое действие по сравнению с противовоспалительным развивается при назначении меньших доз. При болевом синдроме начало действия препарата отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект — через 2–4 ч, длительность действия — 4–6 ч. При сочетании с L-аргинином фармакокинетические параметры ибупрофена улучшаются. Препарат хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь, хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови. $T_{1/2}$ составляет 2 ч.

Для ибупрофена характерны все типичные побочные эффекты НПВС, в то же время он является более безопасным по сравнению с диклофенаком и индометацином.

Препарат противопоказан при опасности ангионевротического отека, бронхоспастическом синдроме.

Диклофенак натрия — производное фенилуксусной кислоты. Препарат является одним из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной анальгетической и жаропонижающей активностью.

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. При курсовом лечении больных ревматоидным артритом интенсивно проникает в полости суставов. Препарат метаболизируется на 50% при первом прохождении через печень.

Побочные эффекты (диспепсия, аллергические реакции, реже изъязвления слизистой оболочки желудка и желудочные кровотечения) встречаются у 20% пациентов.

Индометацин — производное индолуксусной кислоты, эффективное противовоспалительное средство. Наряду с блокадой ЦОГ угнетает активность фосфолипаз А и С, уменьшает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов.

При пероральном приеме индометацина в таблетках, капсулах или в виде суспензии препарат всасывается в течение 4 ч на 90%. Всасывание из медленно высвобождающихся капсул происходит в течение 12 ч и составляет 90%.

Применяется при ревматических поражениях, подагре, анкилозирующем спондилите. Кроме основного действия, препарат используется для лечения незаращенного Боталлова протока, но последние исследования показали возможность назначения ибупрофена при этой патологии ввиду его меньшей токсичности.

Побочные эффекты: головная боль, диспепсия, боли в подложечной области, кровотечения из ЖКТ, угнетение кроветворения, аллергические

реакции. Ульцерогенное действие индометацина достаточно сильно выражено, поэтому наиболее безопасно применять данный препарат наружно.

Таблица 33.1

Сравнительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП: данные метаанализа

Препарат	Число работ, взятых для метаанализа	Относительный риск (M ± m)
Ибупрофен	11	1,0 ± 0
Диклофенак	8	2,3 ± 0,5
Дифлунизал	2	3,5 ± 0,5
Фенопрофен	2	3,5 ± 1,2
Аспирин	6	4,8 ± 0,5
Сулиндак	5	6,0 ± 0
Напроксен	10	7,0 ± 0
Индометацин	11	8,0 ± 0
Пироксикам	10	9,0 ± 0
Кетопрофен	7	10,3 ± 0,5

Пироксикам — производное группы оксикамов, относится к неизбирательным ингибиторам ЦОГ, наряду с этим угнетает миграцию полиморфноядерных лейкоцитов, уменьшает образование свободных радикалов и угнетает функции лимфоцитов. Оказывает пролонгированное действие и назначается 1 раз в сутки.

Легко всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 3–5 ч после приема внутрь, хорошо связывается с белками плазмы крови. Побочные эффекты — типичные для других НПВС, встречаются у 20% пациентов.

Лорноксикам обладает выраженным болеутоляющим и противовоспалительным действием. Жаропонижающее действие наступает только при приеме больших доз.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, хорошо связывается с белками плазмы крови (99%), поэтому может вытеснять другие лекарственные средства из связи с альбуминами, повышая риск возникновения побочных эффектов. Выводится в виде неактивных метаболитов через ЖКТ и почки.

Из побочных эффектов следует отметить частые реакции со стороны ЖКТ.

Мелоксикам — производное фенолкарбоксамида, обладает некоторой избирательностью в отношении ЦОГ-2, оказывает более слабое ульцерогенное действие при сохранении своих основных фармакологических свойств. Препарат медленно выводится из организма, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Это облегчает использование препарата, особенно при ревматических заболеваниях, однако создает высокий риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

Нимесулид — относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, способный подавлять экспрессию гена ЦОГ-2. Нимесулид проявляет наименее выраженные кислотные свойства (pKa = 6,5), поэтому он не раздражает ткани, легко проникает в очаг воспаления и не оказывает нефротоксического действия. Фармакологически активный метаболит нимесулида (4-гидроксинимесулид) обеспечивает двухфазный длительный (8–12 ч) эффект угнетения ЦОГ-2. Нимесулид подавляет активность фосфодиэстеразы IV типа и металлопротеаз, поэтому он может применяться при аллергических заболеваниях (в том числе при аллергии на другие НПВС), при бронхиальной астме, менструальных и спастических болях, не оказывает разрушающего действия на суставные хрящи.

Коксибы (*парекоксиб*, *целекоксиб*) являются высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб в 375 раз более селективен в отношении ЦОГ-2). Чуть меньше всасываются с белками в отличие от остальных НПВС, при этом активность резко снижается с приемом пищи — на 20–30%. Препараты не тормозят агрегацию тромбоцитов, оказывают незначительное действие на простагландины в стенке желудка и нижних отделах ЖКТ. Обладают выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Применяются при лечении ревматоидного артрита и остеоартрита. Значительно реже, чем неселективные НПВС, вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ и не влияют на агрегацию тромбоцитов. Не вызывают нарушений функции почек.

Среди строгих противопоказаний к приему НПВС стоит отнести гиперсекрецию HCl в желудке, нарушение свертываемости крови (гемофилию), поздние сроки беременности, лактацию, аутоиммунные реакции, которые могут быть спровоцированы приемом НПВС (бронхиальная астма).

Отдельно от остальных групп в классификации НПВС находится *парацетамол*. Это обусловлено его избирательностью действия на ЦОГ-3 в ЦНС и выраженным антипиретическим эффектом. В ряду всех НПВС он обладает наиболее характерным жаропонижающим эффектом, что делает его препаратом выбора у детей и при ОРВИ у взрослых. Однако в результате метаболизма в печени парацетамол превращается в N-ацетил-р-бензохинонимин, который в норме нейтрализуется глутатионом, но при превышении дозы начинает оказывать прямое гепатотоксическое действие. Внутрь или ректально у взрослых и подростков с массой тела более 60 кг применяют в разовой дозе 500 мг, кратность приема — до 4 раз в сутки. Максимальная продолжительность лечения 5–7 дней. Максимальные дозы: разовая — 1 г, суточная — 4 г. Для пациентов с хроническими и острыми заболеваниями печени доза должна быть значительно снижена.

У детей парацетамол может применяться в более высоких дозировках в результате того, что ферментативный аппарат в печени недостаточно сформирован. Разовые дозы для приема внутрь для детей в возрасте 6–12 лет — 250–500 мг, 1–5 лет — 120–250 мг, от 3 месяцев до 1 года — 60–120 мг, до 3 месяцев — 10 мг/кг. Максимальная суточная доза — до 60 мг/кг. Кратность назначения — до 4 раз в сутки. Разовые дозы при ректальном применении у детей в возрасте 6–12 лет — 250–500 мг,

1–5 лет — 125–250 мг. Но при этом сам парацетамол как слабая органическая кислота может оказывать повреждающее действие на нежную слизистую ЖКТ ребенка.

Таблица 33.2

Межлекарственные взаимодействия НПВС с другими группами лекарственных средств

Взаимодействующий препарат (группа лекарственных средств)	Результат взаимодействия
Вальпроевая кислота	Увеличение токсичности вальпроевой кислоты за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови, увеличение частоты развития гипопротромбинемии
Ванкомицин, аминогликозиды	Увеличение ототоксичности
Пробенецид, сульфинпиразон	Повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты
Парацетамол	Увеличение риска развития нефротоксических эффектов
Другие НПВС	Повышение ульцерогенного эффекта, снижение противовоспалительного и антиагрегантного эффекта, снижение концентрации диклофенака в крови
Гидралазин	Пониженный антигипертензивный ответ на гидралазин
Ингибиторы АПФ	Пониженный антигипертензивный ответ, снижение скорости клубочковой фильтрации
Метотрексат	Возможно повышение токсического действия метотрексата
Триамтерен	Понижение почечной функции
Фенитоин	Пониженный уровень метаболизма фенитоина в печени
Фуросемид/ Калийсберегающие диуретики	Пониженный диуретический, натрийуретический и антигипертензивный ответ на фуросемид/Повышение вероятности гиперкалиемии
Литий	Сниженная почечная экскреция лития
Пероральные антикоагулянты	Ингибирование функции тромбоцитов, изъязвление желудка, повышенный гипопротромбинемический ответ
β-Адреноблокаторы	Сниженный антигипертензивный ответ
Дигоксин	Снижение почечной экскреции дигоксина
Хинолоны	Риск развития судорог, повышение сенсибилизации к действию УФ-излучения (диклофенак)

К медленно действующим противоревматоидным средствам относятся препараты золота, D-пеницилламин, 4-аминохинолины (хлорохин и гидроксихлорохин).

Препараты золота используются для лечения ревматоидного артрита. Механизм противовоспалительного действия окончательно не выяснен. Установлено, что эти соединения угнетают активность макрофагов, а так-

же уменьшают продукцию медиаторов воспаления иммунокомпетентными клетками, в том числе вызывают угнетение продукции ИЛ-1.

Препараты золота избирательно накапливаются в синовиальных тканях, а также в печени, почках, селезенке, лимфатических узлах. При систематическом назначении терапевтический эффект проявляется через 4–6 месяцев.

Натрия ауротиомалат вводят в/м, *ауранофин* — внутрь.

Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются нарушения со стороны ЖКТ (стоматит, энтероколит, металлический привкус во рту), угнетение кроветворения, нарушение функции почек (протеинурия), гепатотоксическое действие, пигментация кожи.

Так же как и препараты золота, длительную ремиссию при ревматоидном артрите вызывает *D-пеницилламин*, который оказывает выраженный терапевтический эффект через 3–4 месяца лечения. Препарат назначают внутрь.

Побочные эфекты D-пеницилламина ограничивают его применение (примерно 40% больных преждевременно прекращают лечение). D-пеницилламин может вызывать дерматиты, нарушение функции почек, угнетение кроветворения (лейкопению, анемию, тромбоцитопению), возможен фиброз легких.

Менее токсичны, но и менее эффективны 4-аминохинолины — *хлорохин* (Хингамин, Делагил) и *гидроксихлорохин* (Плаквенил). При систематическом приеме эти препараты начинают оказывать терапевтический эффект приблизительно через 1 месяц. При их применении возможны тошнота, головная боль, нарушение зрения, протеинурия, дерматиты.

При ревматоидном артрите применяются также метотрексат и сульфасалазин.

Таблица 33.3

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Ацетилсалициловая кислота (*Acidum acetylsalicylicum*)	Аспирин Аспикард КардиАСК Аспинат Тромбо АСС	Таблетки по 0,1, 0,3 и 0,5 г Таблетки, покрытые оболочкой по 0,05 и 0,1 г Таблетки шипучие по 0,5 г	У взрослых и детей старше 15 лет максимальная разовая доза составляет 1000 мг, максимальная суточная — 3000 мг. Принимать не более 5 дней 3–4 раза в сутки с интервалом не более 4 ч
Ибупрофен (*Ibuprofenum*)	Нурофен МИГ Бруфен Фаспик	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 и 0,4 г Суспензия 100 мг в 5 мл 100 мл Гель для наружного применения 5% по 20, 30, 50 и 100 г	Таблетки принимать, не разжевывая. У детей максимальная разовая доза 7–10 мг/кг массы тела, максимальная суточная доза 30 мг/кг массы тела. У взрослых 200–400 мг и 1200 мг соответственно

Продолжение табл. 33.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
		Капсулы по 0,2 и 0,4 г Суппозитории для ректального применения для детей по 60 мг	
Кетопрофен (*Ketoprofenum*)	Артрум Фастум Артрозилен Февброфид Фламакс ОКИ	Ампулы по 2 мл р-ра для в/в и в/м введения по 50 мг в 1 мл Суппозитории ректальные по 160 мг Капсулы по 0,15 и 0,2 г Гель для наружного применения 2,5% 40 г Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 80 мг Раствор для местного применения 16 мг в 1 мл	2–4 г мази наносят тонким слоем на болезненный участок 3–4 раза в сутки. В/м и внутрь по 100 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 200 мг
Диклофенак натрия (*Diclofenac-natrium*)	Вольтарен Ортофен Диклак	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 25, 50, 100 мг Гель для наружного применения 1% и 2% по 20, 50 и 100 г Ампулы по 3 мл р-ра для в/в, в/м введения 25 мг в 1 мл Трансдермальная терапевтическая система 15 мг/сут, 30 мг/сут Суппозитории ректальные по 50 мг Спрей для наружного применения 8 мг в дозе	2–4 г мази наносят тонким слоем на болезненный участок 3–4 раза в сутки. При в/м введении максимальная разовая доза составляет 100 мг Внутрь 75–150 мг в сутки на несколько приемов
Нимесулид (*Nimesulidum*)	Нимулид Сулайдин Нимесил Найз	Таблетки 100 мг Суспензия для приема внутрь по 50 мг в 5 мл Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь по 100 мг Гель для наружного применения 1% по 20, 50 г	2–4 г мази наносят тонким слоем на болезненный участок 3–4 раза в сутки. Взрослым по 100 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых 200 мг, детям старше 12 лет 1,5 мг/кг массы тела ребенка, но не более 100 мг, использовать не более 5 дней

Окончание табл. 33.3

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Целекоксиб (*Celecoxib*)	Целебрекс	Капсулы по 100, 200 мг	Взрослым 100–200 мг внутрь 2 раза в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 400 мг
Парацетамол (*Paracetamolum*)	Эффералган Панадол Парацетамол + в составе многих комбинированных средств: ТераФлю Цитрамон П Колдрекс Ринза Экседрин	Таблетки по 0,5 г Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 0,5 г Таблетки шипучие 500 мг Капсулы 325 мг Суппозитории ректальные 150, 300 мг Сироп для детей 30 мг/мл	Взрослым и детям старше 12 лет разовая доза 500 мг, максимальная суточная доза 4000 мг, для детей максимальная суточная доза до 60 мг/кг массы тела

ГЛАВА 34

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОДАГРЕ (ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Подагра (греч. *podos* — нога, *agra* — захват, дословно «нога в капкане») — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота являетется конечным метаболитом, образующимся в организме из пуриновых оснований (промежуточными метаболитами являются гипоксантин и ксантин). Вследствие плохой растворимости мочевая кислота при повышении концентрации в крови может образовывать в тканях, в частности в области суставов, кристаллы солей — ураты. Эти кристаллы поглощаются нейтрофилами, что приводит в выделению последними провоспалительных веществ и развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью.

Причиной повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови при подагре в 90% случаев является снижение ее экскреции почками и в 10% случаев — увеличение образования в организме.

Лечение подагры включает два компонента: устранение острого приступа подагры, сопровождающегося болью, и профилактическое лечение между приступами (предупреждение приступов), направленное на снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Для лечения острого приступа подагры используют противовоспалительные средства: системное введение *нестероидных противовоспалительных средств* (кроме ацетилсалициловой кислоты) и внутрисуставные инъекции *глюкокортикостероидов* (см. гл. 33 «Противовоспалительные средства»). Ацетилсалициловую кислоту не рекомендуется использовать для лечения острого приступа, так как она нарушает секрецию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и увеличивает ее концентрацию в плазме крови.

Специфическим средством, которое устраняет воспаление и боль при остром приступе подагры, является алкалоид *колхицин*. Препарат обладает антимитотическим действием, угнетает лейкопоэз, нарушает хемотаксис лейкоцитов и, как следствие, уменьшает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, нарушает фагоцитоз уратов. Колхицин проникает в лейкоциты (концентрация колхицина в лейкоцитах превышает его концентрацию в плазме крови) и взаимодействует с белком тубулином, за счет этого нарушается фагоцитоз кристаллов, что приводит к уменьшению выделения провоспалительных веществ. Колхицин обладает противовоспалительным действием только при подагре и не эффективен при артритах другой этиологии.

Препарат быстро всасывается при введении внутрь, элиминация происходит преимущественно с желчью (подвергается кишечно-печеночной рециркуляции). При приеме колхицина наиболее часто возникают побочные

эффекты со стороны ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея. При длительном применении возможно угнетение кроветворения.

Для предотвращения острых приступов подагры необходимо снижение содержания мочевой кислоты в плазме крови. С этой целью используют средства, снижающие синтез мочевой кислоты (аллопуринол), и средства, увеличивающие выведение мочевой кислоты (урикозурические средства).

Аллопуринол (Милурит, Апурин, Зилорик, Аллопур, Атизурил, Фолиган, Готикур, Лизурин, Петразин, Принол, Пирал, Пуринол, Уридозид, Уриприм, Ксантурат) — аналог гипоксантина. В организме гипоксантин под воздействием фермента ксантиноксидазы превращается последовательно в ксантин и мочевую кислоту. Аллопуринол благодаря структурному сходству конкурентно угнетает активность ксантиноксидазы и за счет этого уменьшает образование мочевой кислоты. При этом содержание гипоксантина и ксантина в плазме крови увеличивается, однако это не приводит к образованию кристаллов, так как их растворимость в плазме крови, в отличие от мочевой кислоты, достаточно высока. Препарат назначают внутрь после еды, биодоступность 50–90%. Аллопуринол в печени превращается в активный метаболит оксипуринол, который длительно присутствует в плазме крови ($T_{1/2}$ оксипуринола 12–30 ч; $T_{1/2}$ аллопуринола 1–3 ч). При лечении аллопуринолом необходимо поддерживать диурез (мочеотделение) на уровне не менее 2 л в сутки; желательно, чтобы реакция мочи была нейтральной.

К побочным эффектам аллопуринола относят риск возникновения острого приступа подагры в первые несколько недель приема препарата. Это связано с возможностью поступления мочевой кислоты в кровь из тканевых депо. Наиболее часто при приеме аллопуринола возникает аллергический дерматит, менее часто — диарея, сонливость, головная боль. Аллопуринол противопоказан при остром приступе подагры, при печеночной и хронической почечной недостаточности, беременности и грудном вскармливании.

Урикозурическое средство *сульфинпиразон* (Антуран, Антуранил, Антуридин, Энтуран, Пирокард, Сульфазон, Сульфизон и др.) увеличивает выведение мочевой кислоты почками. Механизм действия этого препарата объясняется конкуренцией с мочевой кислотой в отношении транспортной системы, реабсорбирующей это соединение из дистальных отделов нефрона. В результате большее количество мочевой кислоты выводится с мочой. При этом концентрация мочевой кислоты в почечном фильтрате увеличивается, что создает риск образования кристаллов. В связи с этим использование урикозурических средств должно сопровождаться приемом большого количества жидкости или средств, снижающих кислотность мочи (калия цитрат).

Сульфинпиразон вызывает диспептические расстройства: тошноту, боли в животе, понос. Возможно развитие агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Урикозурические средства усиливают действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, гипогликемических средств. Алкоголь, этакриновая кислота, тиазидные диуретики ослабляют действие этих препаратов.

Бензбромарон (Нормурат, Хипурик, Дезурик, Азабромарон, Эксурат, Максурик, Минурик, Уриконорм, Урикозурик, Уринорм) — урикозурическое средство, блокатор ферментной системы эпителия почечных канальцев, обеспечивающей обмен мочевой кислоты и анионов. В результате действия достигается уменьшение концентрации мочевой кислоты в плазме крови за счет нарушения реабсорбции мочевой кислоты. Бензбромарон обычно комбинируют с аллопуринолом. Во время лечения для предупреждения отложения конкрементов (камней) в мочевых путях больной должен выпивать также не менее 2 л жидкости в день.

Блемарен (Солуран) способствует нейтрализации мочи, позволяет поддерживать pH в пределах 6,6–6,8, что создает оптимальные условия для повышения растворения мочевой кислоты. Длительное применение препарата приводит к растворению мочекислых камней и предотвращает их появление. Дозы устанавливают индивидуально, в среднем 3–6 г (1–2 дозированные ложки) 2–3 раза в день после еды. Препарат разводят в воде или фруктовом соке. Лечение проводят под контролем pH мочи 3 раза в день с помощью индикатора, прилагаемого к препарату. Следует избегать щелочной реакции мочи (pH выше 7,0), так как это способствует образованию фосфатов.

Этамид (Этебенецид) тормозит реабсорбцию (обратное всасывание) мочевой кислоты в почечных канальцах, способствует выведению ее с мочой и уменьшению содержания в крови.

Показаниями к применению являются: хроническая подагра, полиартриты (воспаление нескольких суставов) с нарушением пуринового обмена, мочекаменная болезнь с образованием уратов. Применяется внутрь после еды по 0,35 г 4 раза в сутки в течение 10–12 дней. После 5–7-дневного перерыва лечение продолжают в течение 7 дней. В случае необходимости по назначению врача дозу увеличивают.

Основные противоподагрические ЛС приведены в табл. 34.1.

Таблица 34.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Колхицин (*Colchicinum*)	Колхикум-дисперт	Таблетки по 0,001 г	Принимать по схеме до исчезновения боли. Не принимать двойные дозы и избегать приема алкогольных напитков
Аллопуринол (*Allopurinolum*)	Аллупол Пуринол Милурит	Таблетки по 0,1 и 0,3 г	Внутрь после еды в 1 или 2 приема. При назначении с урикозурическими средствами дозу аллопуринола постепенно увеличивают, а урикозурических средств — снижают. Следует избегать приема алкогольных напитков

Окончание табл. 34.1

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Сульфинпиразон (*Sulfinpyrazonum*)	Антуран	Таблетки и капсулы по 0,1 г	Принимать с меньшей дозы, постепенно ее увеличивая. Запивать молоком
Бензбромарон (*Benzbromaronum*)	Дезурик	Таблетки по 0,1 г	Принимать вне острого приступа подагры

ГЛАВА 35

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ (ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры)
- Цитостатические средства:
  - Алкилирующие средства: циклофосфамид
  - Антиметаболиты: азатиоприн (Имуран)
- Препараты глюкокортикоидов: преднизолон, дексаметазон
- Антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин (Сандиммун), такролимус
- Препараты антител:
  - Препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин)
  - Препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2: даклизумаб (Зенапакс)

Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)
- Эндогенные иммуностимуляторы:
  - Полипептидные препараты эндогенного происхождения и их аналоги
  - Цитокины
  - Интерфероны
  - Иммуноглобулины:
    - Препараты, содержащие преимущественно антитела класса IgC: Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения и др.
    - Препараты, содержащие антитела класса IgC, классов IgM и IgA: Пентаглобин
    - Препараты, содержащие значительно более высокие концентрации антител класса IgC против определенных возбудителей — специфические гипериммунные иммуноглобулины: Цитотект, Гепатект
- Экзогенные иммуностимуляторы
- Синтетические иммуностимуляторы
  - Индукторы интерферона (интерфероногены)
- Растительные иммуностимуляторы

Противоаллергические средства
- Антигистаминные средства

— Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток)
— Глюкокортикоиды
— Симптоматические противоаллергические средства

35.1. Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры)

Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры, иммунодепресанты) — средства, подавляющие иммунный ответ организма, то есть угнетающие иммунитет (табл. 35.1).

Основная область применения иммуносупрессоров — это предупреждение реакции отторжения трансплантата (подавление трансплантационного иммунитета), лечение аутоиммунных заболеваний и подавление аутоиммунных процессов, купирование и профилактика аллергических реакций.

Иммунодепрессивной активностью обладает множество биологически активных веществ, в том числе лекарственных средств из различных фармакологических групп. Однако далеко не все они используются именно с этой целью.

Собственно, иммуносупрессорные средства сильно различаются между собой по механизму действия, набору побочных эффектов и профилю своего иммунодепрессивного эффекта. Некоторые препараты относительно равномерно подавляют все виды иммунитета. Другие избирательны: более активны в отношении трансплантационного и аутоиммунитета и меньше влияют на антибактериальный, противовирусный и противоопухолевый иммунитет. Иммуносупрессоры различаются и по их преимущественному влиянию на клеточный или гуморальный иммунитет.

Из ряда существующих классификаций иммуносупрессивных препаратов достаточно удобной является следующая.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Цитостатические средства
— Алкилирующие средства: циклофосфамид
— Антиметаболиты: азатиоприн (Имуран)

Препараты глюкокортикоидов: преднизолон, дексаметазон

Антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин (Сандиммун), такролимус

Препараты антител
— Препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин)
— Препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2: даклизумаб (Зенапакс)

Цитостатики угнетают деление лимфоцитов, что снижает количество активных (в том числе аутоагрессивных) Т- и В-лимфоцитов.[1] Однако дей-

[1] Подробнее см. гл. 42 «Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях».

ствие цитостатиков не является избирательным — они подавляют деление всех клеток организма. Вследствие этого при их применении наблюдаются выраженные и достаточно тяжелые побочные эффекты. Так, угнетение кроветворения ведет к лейкопении, тромбоцитопении и анемии. На фоне иммунодепрессии возможны вторичные инфекции, септицемии.

Азатиоприн — наиболее часто применяемый иммуносупрессор из группы цитостатиков с антиметаболическим механизмом действия, имидазольное производное 6-меркаптопурина, конкурентный антагонист гипоксантина. По химическому строению близок к пуриновым основаниям.

Азатиоприн

Проявляет иммунодепрессивное и цитостатическое действие. Подавление иммунитета вызывается посредством нарушения активности Т-супрессоров и снижения пролиферации В-лимфоцитов. В результате метаболизма азатиоприна в клетках кишечника и лимфоидной ткани образуется 6-меркаптопурин, из которого образуется 6-тиоинозиновая кислота. Она ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты, включая синтез гуаниловой и адениловой кислот. Продукт метилирования тиоинозиновой кислоты блокирует глютамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазу — фермент пуринового синтеза рибонуклеотидов. Этот механизм приводит к нарушению синтеза ДНК и блокированию редупликации генома клетки в S-фазу клеточного цикла.

Азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ, что связано с высоким пресистемным метаболизмом. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь, с белками связывается плохо (примерно 30%), проникает в ткани в небольших концентрациях; наименьшее количество определяется в мозге. $T_{1/2}$ для азатиоприна и его активных метаболитов составляет около 5 ч. Выводится практически полностью с желчью, с мочой — 1–2%.

Показания к применению: профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии), ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, дерматомиозит, миастения, узелковый периартериит, вульгарная пузырчатка, аутоиммунный гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, псориаз.

При терапии азатиоприном возможны побочные эффекты: миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), развитие вторичных инфекций, мегалобластный эритропоэз и макроцитоз, тошнота, рвота, анорексия, кожная сыпь, артралгии, миалгии, эрозивно-язвенные поражения полости рта и губ, лекарственная аллергия, холестатический гепатит, токсический гепатит, панкреатит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ, некроз и перфорация кишечника. Выявлены тератогенное, эмбриотоксическое и канцерогенное действия.

Одними из наиболее часто используемых иммуносупрессоров в настоящее время являются препараты ***глюкокортикоидов***.[1] Их иммунодепрессивное действие связано с угнетением продукции интерлейкинов

[1] Подробнее см. в гл. 31 «Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов».

и пролиферации Т-лимфоцитов, снижением синтеза антител. При этом глюкокортикоиды в меньшей степени подавляют продукцию В-лимфоцитов и не влияют на кроветворение (эритро-, тромбо- и лейкопоэз), то есть оказывают более избирательное действие.

В качестве иммуносупрессоров применяют синтетические препараты глюкокортикоидов: *преднизолон*, *метилпреднизолон*, *триамцинолон*, *дексаметазон*, *бетаметазон*. При пероральном приеме они быстро всасываются, в крови связываются со специфическим транспортным белком транскортином и альбуминами на 60–70%, инактивируются в печени, оказывают более длительное действие, чем эндогенные гормоны.

С иммунодепрессивной целью глюкокортикоиды применяют при терапии аутоиммунных заболеваний (ревматизма, ревматоидного артрита, деформирующего остеоартроза, системной красной волчанки, склеродермии, болезни Бехтерева, гемолитической анемии и тромбоцитопении и др.), для предупреждения реакции отторжения трансплантата, при злокачественных новообразованиях. Препараты этой группы часто используют в сочетании с другими лекарственными средствами в составе комплексной терапии.

При длительном системном применении глюкокортикоидов наблюдаются многочисленные побочные эффекты: ульцерогенное действие, синдром Кушинга (ожирение с отложением жира преимущественно в обласи лица и груди), стероидный диабет, остеопороз, атрофия мышц, истончение кожи, задержка натрия и воды, артериальная гипертензия, обострение хронических инфекций, нарушения менструального цикла, психические расстройства, катаракта, синдром отмены.

Циклоспорин (Сандиммун) — антибиотик с мощным иммунодепрессивным действием, представляющий собой циклический нерибосомный полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Синтезируется почвенными грибками вида *Beauveria nivea*.

Циклоспорин

В основе механизма действия лежит подавление продукции ИЛ-2, что приводит к снижению дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов. При приеме внутрь биодоступность составляет 30%, C_{max} в крови — через 3,5 ч, $T_{1/2}$ у здоровых людей — 6,3 ч, у больных с тяжелой патологией печени — до 20 ч. Выводится преимущественно с желчью, и только 6% с мочой.

Препарат применяется для предупреждения реакции отторжения трансплантата при аллотрансплантации солидных органов: почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, а также комбинированного сердечно-легочного трансплантата; в том числе у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты; при пересадке костного мозга, при аутоиммунных заболеваниях.

Препарат может вызывать побочные эффекты: нарушение функции печени и почек, потерю аппетита, тошноту, рвоту, диарею, панкреатит, гипертензию, головную боль, парестезии, судороги, аллергические реакции, гиперплазию десен, тромбоцитопению, задержку калия и воды.

Такролимус — иммуносупрессивный антибиотик из группы природных макролидов. Продуцируется актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*. Препарат близок по механизму действия и показаниям к применению к циклоспорину, однако превосходит его по активности и эффективности.

Такролимус

Тимоглобулин — препарат, изготовленный на основе антител кролика к тимоцитам человека. Используется для профилактики и лечения отторжения трансплантата при пересадке почек, печени, сердца, поджелудочной железы; для лечения апластической анемии.

Побочные эффекты: лихорадка, эритематозные и гнойничковые поражения кожи, тромбоцитопения, нейтропения, сывороточная болезнь. Возможно развитие тяжелой анафилактической реакции, требующей экстренной терапии эпинефрином (адреналином).

Даклизумаб — препарат моноклональных антител к рецепторам ИЛ-2. Связывает альфа-субъединицу высокоаффинного рецепторного комплекса ИЛ-2 на активированных Т-клетках, что приводит к угнетению ИЛ-2-опосредованной активации лимфоцитов. Применяется для профилактики

острого отторжения трансплантата при пересадке почки (в комплексе с циклоспорином и глюкокортикоидами).

Может вызывать побочные эффекты: лихорадку, затруднение дыхания, гипер- или гипотензию, тахикардию, отеки на ногах, отек легкого, тремор, тошноту, инфекционные осложнения, гипергликемию, артралгию, миалгию, головную боль, бессонницу, диспепсию, диарею.

Таблица 35.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Азатиоприн (*Azathioprinum*)	Имуран	Таблетки по 0,05 г	Клинический эффект может не проявляться в течение нескольких дней или недель после начала лечения (при отсутствии эффекта в течение 3 месяцев следует пересмотреть целесообразность назначения). Необходим тщательный врачебный контроль и регулярные анализы крови. Больные должны быть предупреждены о невозможности длительного нахождения на солнце; у них должен регулярно проводиться осмотр кожи; больные с системными заболеваниями соединительной ткани — о недопустимости самовольной отмены лечения. Проникая через плаценту, вызывает временное нарушение иммунной функции плода
Циклоспорин (*Cyclosporinum*)	Оргаспорин Панимун Биорал Сандиммун Циклопрен Экорал	Капсулы мягкие по 25, 50, 100 мг Флаконы по 50 или 100 мл 10% р-ра для перорального применения Ампулы по 1 мл с концентратом для инъекций 50 мг/мл	Вводят в/в и внутрь. Пища увеличивает биодоступность препарата. Раствор для приема внутрь смешивают с молоком или соком комнатной температуры и сразу выпивают. Лечение следует проводить только в специализированных лечебных учреждениях. Для приготовления инфузионного р-ра желательно использовать стеклянные контейнеры. Больные, получающие циклоспорин, должны находиться под непрерывным наблюдением не менее 30 мин после начала вливания и через частые промежутки времени в последующем. При появлении первых признаков анафилактической реакции вливание следует прекратить. Рекомендуется как можно быстрее перейти на пероральный прием циклоспорина.

Окончание табл. 35.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			В процессе лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени
Иммуноглобулин антитимоцитарный (*Antithymocyte immunoglobulinum*)	Тимоглобулин Антилимфолин АТГ Атгам	Флаконы с концентратом для приготовления р-ра для инфузий по 1,5, 3 и 5 мл Флаконы с лиофилизированным порошком по 0,025 г для приготовления р-ра для инфузий	Назначают индивидуально в зависимости от показаний и индивидуальных особенностей пациента. Применяют под тщательным врачебным контролем
Даклизумаб (*Daclizumab*)	Зенапакс	Флаконы по 5 мл с концентратом для инфузий 0,5% р-ра	После приготовления инфузионного раствора его нужно ввести в/в не позже, чем через 4 ч. При необходимости его следует хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С, но не более 24 ч. Добавлять к приготовленному раствору другие препараты или вводить их одновременно через ту же инфузионную систему нельзя. Женщинам детородного возраста необходимо использовать адекватные меры контрацепции в период лечения и в течение 4 месяцев после него

35.2. Иммуностимулирующие средства

Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) — группа препаратов, стимулирующих функции иммунной системы (табл. 35.2).

Иммуностимуляторы применяют при лечении заболеваний, обусловленных первичной или вторичной недостаточностью иммунной системы или ее дисфункцией, при хронических вялотекущих инфекциях, некоторых онкологических заболеваниях. Это особенно важно ввиду того, что применение противоинфекционных и противоопухолевых средств в ряде случаев может приводить к угнетению иммунитета и, как следствие, к хронизации инфекционного процесса, присоединению вторичной инфекции.

Современные иммуностимуляторы можно разделить на четыре основные группы в зависимости от их происхождения: эндогенные, экзогенные, синтетические и растительные.

35.2.1. Эндогенные иммуностимуляторы

Эндогенные иммуномостимуляторы — лекарственные средства, полученные из органов иммунной системы. Данная группа, в свою очередь, делится на четыре категории: полипептидные препараты эндогенного происхождения и их аналоги, цитокины, интерфероны и иммуноглобулины.

Полипептидные препараты эндогенного происхождения и их аналоги. К эндогенным полипептидным препаратам относятся средства на основе иммунорегуляторных пептидов, выделенных из вилочковой железы и костного мозга. Поскольку эта категория эндогенных иммуностимуляторов представлена в основном средствами на основе пептидов тимуса, их часто называют тимическими. На сегодняшний день известно три поколения этих препаратов, толчком к созданию которых стало открытие нового класса биологически активных соединений — пептидных гормонов тимуса, к числу которых относятся семейства тимозинов, тимопоэтинов и сывороточный тимический фактор — тимулин. К иммуномодуляторам 1-го поколения, полученным на основе экстрактов тимуса, относятся *тактивин* и *тималин*, *тимоптин*, *тимостимулин*, *вилозен* и др.

В основе иммунотропного действия этих препаратов лежит их способность восстанавливать количество и нарушенные функции Т-лимфоцитов, нормализовать соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляции и реакции клеточного иммунитета, повышать активность естественных киллеров, усиливать фагоцитоз и продукцию лимфокинов.

Иммуномодуляторы тимического происхождения 2 и 3-го поколения представляют собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Так, дипептид, выделенный из экстракта тимуса и состоящий из триптофана и глютамина, стал основой для эффективного иммунотропного препарата *Тимоген*. А на основе одного из фрагментов, включающего аминокислотные остатки активного центра тимопоэтина, был создан синтетический гексапептид *имунофан* — аналог участка 32–36 тимопоэтина: аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин.

Препарат реализует свое иммунорегулирующее действие через влияние на синтез иммунокомпетентными клетками биологически активных веществ, регулирующих иммунитет (воспаление): стимулирует образование ИЛ-2 и повышает чувствительность к нему лимфоидной ткани, тормозит продукцию ФНО, регулирует выработку иммуноглобулинов и т. п. Имунофан выпускается в виде 0,005% раствора для инъекций, вводится п/к или в/м. Применяется главным образом для лечения иммунодефицитов.

На основе комплекса биорегуляторных пептидных медиаторов — миелопептидов, продуцируемых клетками костного мозга свиней или телят,

был создан препарат *миелопид*. Препарат содержит шесть миелопептидов (МП), каждый из которых воздействует на свои звенья регуляции неспецифического ответа и иммунитета. Например: МП-1 усиливает активность Т-хелперов, МП-3 стимулирует фагоцитарное звено иммунитета. Препарат выпускается в виде стерильного порошка для инъекций по 3 мг во флаконах, вводят п/к. Миелопид применяют у взрослых в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета, в том числе для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, остеомиелита, в комплексном лечении ожоговой болезни и других патологических процессов, сопровождающихся воспалительными осложнениями, а также для лечения осложнений при неспецифических легочных заболеваниях, хронических пиодермиях и др. В качестве побочных эффектов препарата отмечены: головокружения, слабость, тошнота, гипертермия и болезненность в месте введения.

Противопоказанием для всех препаратов этой категории является беременность. Имунофан и миелопид противопоказаны при резус-конфликте матери и плода.

Цитокины. Регуляция развившегося иммунного ответа осуществляется цитокинами — сложным комплексом эндогенных иммунорегуляторных молекул, которые являются основой для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. Они подразделяются на несколько групп — ИЛ, факторы роста, колониестимулирующие факторы, хемотаксические факторы, ФНО, интерфероны и др. ИЛ являются главными участниками развития иммунного ответа на внедрение микроорганизмов, формирования воспалительной реакции, осуществления противоопухолевого иммунитета и пр.

К группе естественных иммуномодулирующих препаратов относятся *лейкинферон* и *суперлимф*, к рекомбинантным — альдеслейкин (Пролейкин), беталейкин, ронколейкин и молграмостим (Лейкомакс).

Перечисленные препараты получают *in vitro* при индукции лейкомассы здоровых доноров (лейкинферон), мононуклеаров периферической крови свиней (суперлимф), рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей (ронколейкин), а также рекомбинантного штамма кишечной палочки (альдеслейкин, беталейкин). Эти препараты содержат комплексы нескольких или индивидуальные цитокины, в частности ИЛ, и применяются для стимуляции иммунного ответа. В зависимости от того, какие это цитокины, иммунотропное действие этих иммуностимуляторов будет иметь свои особенности.

Альдеслейкин (Пролейкин) — рекомбинантный аналог человеческого ИЛ-2. Оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Способствует пролиферации Т-лимфоцитов, ИЛ-2-активированных киллерных клеток и опухольинфильтрующих лимфоцитов в киллерные клетки, обладающие противоопухолевым действием. Стимулирует продукцию γ-интерферона, а также ФНО, ИЛ-1. Применяют в основном при раке почек (с метастазами) и при меланоме.

Беталейкин — рекомбинантный аналог человеческого ИЛ-1. Стимулирует лейкопоэз. Индуцирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток различных ростков кроветворения. Оказывает также иммуностимулирующее действие (увеличивает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов).

В качестве иммуностимуляторов используют препараты таких цитокинов, как колониестимулирующие факторы, поскольку они являются одними из важнейших факторов регуляции деления и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и клеток — предшественников лейкоцитов крови. Эти препараты рассматриваются также в гл. 26 «Средства, регулирующие кроветворение».

Молграмостим (Лейкомакс) — рекомбинантный аналог человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Представляет собой высокоочищенный водорастворимый пептид, состоящий из 127 аминокислотных остатков. Повышает лейкопоэз и функциональную активность лейкоцитов. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников кроветворных клеток. Стимулирует рост гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов, не влияя на рост В-лимфоцитов. Увеличивает содержание зрелых клеток и усиливает фагоцитоз, повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток. Индуцирует формирование колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов, увеличивает продукцию антител.

Филграстим (Нейпоген) — рекомбинантный аналог человеческого негликозилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Негликозилированный протеин, состоящий из 175 аминокислот. Стимулирует продукцию нейтрофилов и выход функционально активных нейтрофилов из костного мозга в кровь.

Ленограстим — рекомбинантный аналог человеческого гликозилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. По действию сходен с филграстимом.

Интерфероны — белки, вырабатываемые клетками организма под воздействием антигена (вирусы, двухцепочечные РНК, синтетические двухцепочечные олигонуклеотиды, бактериальные эндотоксины и др.), обладающие рядом сходных свойств, направленных на формирование и оптимизацию иммунного ответа. Интерфероны относятся к цитокинам, однако традиционно выделяются в отдельную подгруппу иммуностимулирующих средств.

Известно три типа интерферонов человека: α-интерферон, или лейкоцитарный интерферон, продуцируемый лейкоцитами; β-интерферон, или фибробластный интерферон, продуцируемый фибробластами (клетками соединительной ткани); γ-интерферон, или иммунный интерферон, продуцируемый Т-лимфоцитами, макрофагами, естественными киллерами (иммунными клетками). Имеется несколько подтипов α-интерферона, общее число их у человека доходит до 25. Существует также классификация интерферонов по способу их получения: природные и рекомбинантные.

Природные (лейкоцитарные) интерфероны получают путем инфицирования культуры клеток лимфоцитов донорской крови безопасным вирусом-индуктором.

Рекомбинантные интерфероны получают генно-инженерным способом — выращиванием в производственных условиях рекомбинантных штаммов бактерий, способных продуцировать интерферон. С этой целью, как правило, используют рекомбинантные штаммы кишечной палочки со встроенными в их генетический аппарат генами интерферона человека. Рекомбинантные интерфероны имеют ряд существенных преимуществ перед природными: их производство гораздо эффективнее и дешевле; полностью исключается возможность инфицирования возбудителями, содержащимися в крови (в том числе и прионными); не расходуется ценная донорская кровь и т. д.

Интерфероны оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Свое действие интерферон реализует с помощью ряда механизмов. Он, не обладая прямым противовирусным действием, вызывает изменения в клетках организма, препятствующие размножению и формированию вируса и дальнейшему его распространению. Кроме того, интерфероны стимулируют иммунную систему для борьбы с вирусами: они повышают эффективность презентации вирусных пептидов цитотоксическим Т-лимфоцитам (Т-хелперам) и натуральным киллерам и активируют процессинг вирусных пептидов, предшествующий презентации. В результате Т-хелперы выделяют цитокины, координирующие деятельность других клеток иммунной системы. Интерферон-γ прямо стимулирует клетки иммунной системы — макрофаги и натуральные киллеры.[1] Интерферон обладает и целым рядом других биологических эффектов. Так, он подавляет размножение клеток и может препятствовать развитию злокачественных новообразований. Также выявлено мембранотропное действие интерферона.

Активность интерферонов измеряется в международных единицах (МЕ). Одна единица соответствует количеству интерферона, которое ингибирует репродукцию вируса на 50% .

В качестве противовирусных средств препараты интерферона наиболее эффективны при лечении герпетических заболеваний глаз, простого герпеса с локализацией на коже, слизистых оболочках и гениталиях, опоясывающего лишая, острых и хронических вирусных гепатитов В и С, при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. Особого внимания заслуживает применение интерферона при ВИЧ-инфекции: препараты рекомбинантного интерферона нормализуют иммунологические показатели, снижают тяжесть и остроту течения заболевания в 50% случаев, снижают вирусемию и содержание сывороточных маркеров заболевания. Возможно применение интерферона в качестве компонента комплексной терапии (в том числе с азидотимидином при СПИДе).

[1] Подробнее противовирусное действие интерферонов рассматривается в гл. 39 «Противовирусные средства».

С антипролиферативным эффектом интерферонов и активацией ими естественных киллеров в настоящее время связывают их противоопухолевый эффект. С этой целью применяют интерферон-α, интерферон-α-2a, интерферон-α-2b, интерферон-α-n1, интерферон-β.

В качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе применяется интерферон-β-1b.

Интерферон применяется парентерально и энтерально, местно и системно и выпускается в разнообразных лекарственных формах: лиофилизированный порошок для приготовления глазных и назальных капель; инъекционный раствор; глазные капли; глазные пленки; назальные капли и спрей; мазь; дерматологический гель; липосомы; аэрозоль; пероральный раствор; ректальные суппозитории; вагинальные суппозитории; имплантаты; микроклизмы; таблетки.

Препараты интерферонов вызывают сравнительно много сходных побочных эффектов, большинство из которых возникает при инъекционном применении, но они возможны и при использовании других лекарственных форм. Так, наблюдаются изменения со стороны ЦНС: головокружения, нарушения зрения, спутанность сознания, депрессия (для ее коррекции эффективны антидепрессанты), бессоница, парестезии, тремор. Со стороны сердечно-сосудистой системы: проявление симптомов сердечной недостаточности; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, потеря аппетита; мочевыделительной системы: протеинурия; системы кроветворения: преходящая лейкопения. Возможны также ишемическая ретинопатия, паралич глазодвигательных нервов, сыпь, крапивница, зуд, жжение, сухость кожи, алопеция, временная импотенция. Сравнительно часто наблюдается гриппоподобный синдром.

Интерферон-α — один из трех лейкоцитарных интерферонов. При внутривенном введении концентрация в крови снижается ниже минимальной в течение 24 ч. Плохо проходит через ГЭБ.

Интерферон-α-2a — рекомбинантный высокоочищенный интерферон, полностью идентичный человеческому лейкоцитарному интерферону-α-2a, состоит из 165 аминокслот. Проявляет противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие. При внутримышечном введении C_{max} в крови достигается через 3,8 ч, при подкожном — через 7,3 ч. $T_{1/2}$ составляет 5,1 ч.

Интерферон-α-2b — препарат рекомбинантного интерферона, стабилизированного человеческим альбумином. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. При местном применении практически не всасывается в кровь. При ингаляционном — задерживается в легких и в небольшом количестве поступает в кровь. После внутримышечного введения на 70% поступает в системный кровоток. Биотрансформация происходит преимущественно в почках и незначительно в печени.

Интерферон-α-n1 — полученная природным способом смесь различных подтипов человеческого α-интерферона. При внутримышечном примене-

нии C_{max} в плазме достигается через 4–8 ч. Метаболизируется в почках. $T_{1/2}$ при внутривенном введении 8 ч.

Основные показания — волосатоклеточный лейкоз, хронический гепатит В.

Интерферон-β — природный фибробластный человеческий интерферон, представляющий собой видоспецифичный гликопротеин с молекулярной массой около 20 кДа. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. При внутримышечном введении C_{max} достигается через 3–15 ч, $T_{1/2}$ составляет 10 ч.

Интерферон-β-1b — рекомбинантный аналог человеческого β-интерферона, представляющий собой его негликозилированную форму. При подкожном введении биодоступность препарата 50%, C_{max} в крови достигается через 1–8 ч, $T_{1/2}$ составляет 5 ч.

Интерферон-β-1b применяется в терапии рассеянного склероза. Он тормозит репликацию вирусов, снижает выработку γ-интерферона и активизирует функцию Т-супрессоров, что ослабляет действие антител против основных компонентов миелина, а это, в свою очередь, тормозит развитие воспалительных и деструктивных процессов в миелине.

Препараты иммуноглобулинов получают при переработке животной или донорской крови. Их применение (особенно внутривенное) позволяет в кратчайшие сроки создавать в крови эффективные концентрации антител. Они применяются при первичных иммунодефицитах (агаммаглобулинемии, селективном дефиците IgG и др.), гипогаммаглобулинемии при хроническом лимфолейкозе, тромбоцитопенической пурпуре, других аутоиммунных заболеваниях, а также при тяжелых вирусно-бактериальных инфекциях, сепсисе.

Среди препаратов этой группы можно выделить:

— препараты, содержащие преимущественно антитела класса IgC: Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения и др.;

— препараты, содержащие антитела класса IgC, классов IgM и IgA: Пентаглобин;

— препараты, содержащие значительно более высокие концентрации антител класса IgC против определенных возбудителей, — специфические гипериммунные иммуноглобулины: Цитотект, Гепатект.

Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения показан при первичных и вторичных иммунодефицитах, тромбоцитопенической пурпуре, болезни Кавасаки, послеоперационных осложнениях, сопровождающихся септицемией у детей и взрослых, лечении тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций.

Пентаглобин — поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, содержащий антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов: IgM — 12%, IgA — 12% и IgG — 76%. Показания: терапия бактериальных инфекций при одновременном использовании антибиотиков; профилактика инфекций на фоне иммунодефицитных состояний; заместительная терапия у пациентов с иммунодефицитом или тяжелым вторичным синдромом недостаточности антител (с иммунной недостаточностью или подавленной иммунной защитой).

Цитотект — специфический гипериммунный иммуноглобулин против цитомегаловирусной инфекции, применяется в/в.

Гепатект — специфические антитела против гепатита В. Применяется в/в для создания пассивного иммунитета для экстренной профилактики гепатита В после ранения инфицированным инструментом, контакта слизистых с потенциально инфицированными биологическими жидкостями (кровь, плазма, сыворотка, моча, слюна, сперма и др.); для профилактики гепатита у новорожденных, родившихся у матерей носителей HbsAg; для профилактики инфицирования трансплантата печени у HbsAg-позитивного пациента; у лиц с повышенным риском заражения вирусом гепатита В.

35.2.2. Экзогенные иммуностимуляторы

Экзогенные иммуностимуляторы имеют микробное или грибковое происхождение. С момента создания первого препарата этой группы — вакцины БЦЖ — в начале 1950-х годов было разработано три поколения подобных иммуномодуляторов.

К 1-ому поколению относят пирогенал и продигиозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения.

Продигиозан — высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bacillus prodigiosum*. Стимулирует неспецифическую и специфическую резистентность организма. Преимущественно стимулирует В-лимфоциты, их пролиферацию и дифференцировку в плазмоциты, которые синтезируют антитела. Одновременно с этим активирует фагоцитоз и киллерную активность макрофагов. Усиливает продукцию гуморальных факторов иммунитета — интерферонов и других цитокинов, лизоцима, комплемента, особенно при местном ингаляционном применении. Применяется в/м и ингаляционно. Не заменяет специфической терапии, но в некоторых случаях повышает ее эффективность, поэтому применяется в комплексной терапии заболеваний на фоне сниженной иммунологической реактивности: при хронических воспалительных процессах, в послеоперационном периоде, лечении антибиотиками хронических инфекций, вяло заживающих ранах, лучевой терапии.

К микробным препаратам 2-го поколения относятся лизаты (Бронхо-мунал, ИРС-19, Имудон, Бронхо-Ваксом) и рибосомы (Рибомунил) бактерий, относящиеся в основном к числу возбудителей респираторных инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Механизмы действия этих препаратов во многом схожи между собой и заключаются в стимуляции и клеточного (повышение активности Т-хелперов, естественных киллеров, усиление фагоцитарной активности), и гуморального (увеличение концентрации антител в крови и слизистой оболочке дыхательных путей) иммунитета. Важнейшим путем реализации этого эффекта является индукция выработки цитокинов: γ-интерферона, ФНО, ИЛ-2.

Бронхомунал применяется при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, резистентных к антибиотикотерапии.

Рибомунил применяется для лечения и профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей (хронического бронхита, трахеита, пневмонии) и ЛОР-органов (отита, ринита, синусита, фарингита, ангины и др.).

Побочные эффекты проявляются редко: преходящая гиперсаливация (в начале лечения); аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек); тошнота, рвота, диарея.

CH_2OH CH_2OH HO O O O OH OH NA_c H NA_c H H_3C O CH_3 H HN N COOH O $CONH_2$ Ala D-iGln

Ликопид

Ликопид относится к микробным препаратам 3-го поколения. Он состоит из природного дисахарида — глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида — L-аланил-D-изоглютамина. Оказывает иммуномодулирующее действие, прежде всего за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов). Последние путем фагоцитоза уничтожают патогенные микроорганизмы, а также секретируют медиаторы естественного иммунитета — цитокины (ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующие факторы, интерферон-γ), которые, воздействуя на широкий спектр клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие защитной реакции организма. Таким образом, ликопид воздействует на все три основных звена иммунитета: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет, стимулирует лейкопоэз.

35.2.3. Синтетические иммуностимуляторы

Синтетические иммуномодуляторы получают путем направленного химического синтеза. К этой группе относятся такие препараты, как левамизол и диуцифон, а также амиксин, неовир, галавит, полиоксидоний и др.

Группу химически чистых иммуномодуляторов можно разделить на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные.

H N S N

Левамизол

К первым относится *левамизол* (Декарис) — фенилимидотиазол, противоглистное средство, у которого в последующем были выявлены выраженные иммуно-

ностимулирующие свойства, связанные с регуляцией дифференцировки Т-лимфоцитов.

Препарат усиливает реакцию Т-лимфоцитов на антигены и митогены, увеличивает продукцию лимфокинов, усиливает цитотоксичность Т-клеток, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, а это, в свою очередь, способствует синтезу антител.

Другим перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов является *галавит* (аминодигидрофталазиндион натрия) — производное фталгидразида. Особенность этого препарата заключается в наличии не только иммуномодулирующих, но и выраженных противовоспалительных свойств. В основе его фармакологического действия лежит способность воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, а также обратимо ингибировать избыточный синтез ряда провоспалительных цитокинов гиперактивированными макрофагами.

H_2N O^- Na^+ N N O^- Na^+

Галавит

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат *Полиоксидоний* (азоксимера бромид). Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина.

O OH N^+ N Br^- x N^+ N O^- y n

Полиоксидоний

Препарат обладает иммуномодулирующим (стимулирует функциональную активность фагоцитов при исходно сниженных показателях), детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами, увеличивает резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям.

Индукторы интерферона (интерфероногены) относятся к синтетическим иммуномодуляторам. Это такие препараты, как: Амиксин, Полудан, Неовир, Циклоферон, Йодантипирин, Ридостин, Алпизарин.

Индукторы интерферона (интерфероногены) — это лекарственные средства, стимулирующие в организме человека продукцию собственного интерферона.[1] Препараты этой группы имеют некоторые преимущества

[1] За пределами стран бывшего СССР (в том числе в странах Западной Европы и Северной Америки) индукторы интерферонов в качестве лекарственных средств не зарегистрированы, а их клиническая эффективность не доказана ни в одном крупном международном исследовании.

перед препаратами собственно интеферонов, а именно: они не обладают антигенной активностью; не вызывают гиперинтерферонемию.

Тилорон (Амиксин) при пероральном приеме значительно индуцирует выработку интерферонов α-, β- и γ-клетками кишечника, печени, крови, легких, селезенки, мозга (проникает через ГЭБ) и других тканей.

Тилорон

Обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Препарат применяется у взрослых при вирусных гепатитах A, B, C; герпетической и цитомегаловирусной инфекциях; в составе комплексной терапии инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиелитов (рассеянный склероз, лейкоэнцефалит, увеоэнцефалит и др.), урогенитального и респираторного хламидиоза; при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. У детей старше 7 лет показан для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Комплексную терапию нейровирусных инфекций следует проводить под наблюдением врача. При относительно хорошей переносимости Амиксин иногда может вызывать диспептические явления, кратковременный озноб, повышение общего тонуса, что не требует отмены препарата.

Полудан — биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полирибоадениловой и полирибоуридиловой кислот (в эквимолярных соотношениях). Индуцирует синтез в основном α-интерферона (в меньшей степени β- и γ-интерферонов) в лейкоцитах крови, а также в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы. Для поддержания высокого уровня интерферона необходимы ежедневные введения препарата на протяжении всего курса. Обладает прямым антивирусным действием в отношении вирусов гриппа и возбудителей других ОРВИ, а также простого герпеса. Модулирует цитокиновый ответ при инфицировании клеток вирусом.

Применяется виде назальных капель и инъекций для лечения гриппа и ОРВИ; в виде глазных капель и инъекций под конъюктиву для лечения вирусных (в первую очередь аденовирусных и герпетических) поражений глаз: кератитов, кератоконъюнктивитов, увеитов, кератоувеитов, иридоциклитов, стромальных кератитов, хореоретинитов, а также невритов зрительного нерва, вызванных вирусами; местно и инъекционно для лечения генитального герпеса.

Побочные эффекты редки и связаны с аллергическими реакциями — зуд и ощущение инородного тела в глазу.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон) — низкомолекулярное соединение, проявляющее иммуномодулирующее, противовоспалительное и противовирусное действие.

Меглюмина акридонацетат

Применяется в составе комплексной терапии при лечении: герпетической инфекции; острых кишечных инфекций; хронических вирусных гепатитов В и С; гриппа и ОРВИ; нейроинфекций (серозного менингита, болезни Лайма); ВИЧ-инфекции (СПИДа стадии 2А–3В); вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями. Эффективен при системных заболеваниях соединительной ткани. Установлено радиопротекторное и противовоспалительное действие циклоферона.

35.2.4. Растительные иммуностимуляторы

Иммуностимулирующими (точнее — иммуномодулирующими) препаратами являются также некоторые препараты растительного происхождения неспецифического действия, в частности препараты из группы фитоадаптогенов. К ним относятся препараты таких растений, как женьшень, элеутерококк, родиола розовая, эхинацея пурпурная и др.

Основным фармакологическим действием этих лекарственных средств является адаптогенное — повышение неспецифической резистентности и адаптационных возможностей организма. Один из компонентов этого эффекта — это иммуномодулирующее действие.[1] У некоторых фитоадаптогенов иммунотропное действие является преимущественным (например, у эхинацеи).

Иммуномодулирующее действие адаптогенов проявляется не сразу, а как минимум через 1,5–2 недели после начала приема. Считается, что максимальный эффект адаптогенов возникает в течение примерно месячного курса. Фитоадаптогены противопоказаны в острый период инфекционных заболеваний. Исключение составляют препараты родиолы розовой — благодаря наличию собственного антибактериального эффекта, они в ряде случаев могут назначаться и в острый период инфекционного заболевания. Таким образом, применение неспецифических растительных препаратов с иммуностимулирующей целью должно быть в основном превентивным при риске инфицирования (канун эпидемии, посещение небла-

[1] Подробно об адаптогенах рассказывается в главе 15 «Психотропные средства».

гоприятного региона или контакт с носителем инфекции) и носить профилактический характер.

Настойка эхинацеи — спиртовая настойка корневищ с корнями эхинацеи пурпурной. Повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, стимулирует выработку ИЛ-1, индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазмоциты, улучшает функции Т-хелперов. Препарат подавляет рост и размножение микроорганизмов. Кроме того, установлено противовирусное действие травы эхинацеи пурпурной в отношении вирусов гриппа и герпеса.

Показания к применению: профилактика простудных заболеваний и гриппа; предрасположенность к частым простудным заболеваниям; как вспомогательное средство при продолжительном лечении антибиотиками хронических инфекций. Противопоказания: прогрессирующие системные и аутоиммунные заболевания: туберкулез, лейкоз, коллагеноз, рассеянный склероз, ВИЧ-инфекция, СПИД; тяжелые заболевания печени, повышенная чувствительность к препаратам растений семейства сложноцветных; возраст до 4 лет.

Таблица 35.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Тимуса экстракт (*Thymalinum*)	Тималин	Флаконы по 10 мг лиофилизированного порошка для приготовления инъекционного р-ра	В/м (в 1–2 мл изотонического р-ра хлорида натрия), по 5–20 мг (30–100 мг на курс); для профилактики ежедневно взрослым по 5–10 мг, детям 1–5 мг в течение 3–5 дней
Костного мозга телят экстракт (*Myelopidum*)	Миелопид	Ампулы или флаконы по 3 мг лиофилизата для приготовления р-ра для инъекций	Вводят п/к по 3–6 мг ежедневно или через день; на курс 3–5 инъекций. Для инъекций разводят непосредственно перед применением в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Хранить в холодильнике
Имунофан (*Imunofan*)	Имунофан	Спрей назальный дозированный Свечи ректальные по 100 мкг Ампулы по 1 мл 0,005% р-ра № 5 и № 10	Раствор для в/м и п/к введения и суппозитории ректальные взрослым и детям старше 2 лет для профилактики и лечения иммунодефицитных и токсических состояний; хронических воспалительных заболеваний различной этиологии. Взрослым назначают в качестве адъюванта при вакцинации против бактериальных и вирусных инфекций. Спрей назальный дозированный: взрослым и детям старше 2 лет для профилактики и лечения иммуно-

Продолжение табл. 35.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
			дефицитных и токсических состояний; острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний
Алдеслейкин (*Aldesleukinum*)	Пролейкин	Флаконы с 1 мг или 18 *млн* МЕ лиофилизированного сухого вещества для приготовления р-ра для инфузий	Первый индукционный цикл — в/в инфузия в течение 5 дней. Схема лечения определяется индивидуально. Препарат не совместим с 0,9% раствором хлорида натрия, для внутривенной инфузии использовать 5% раствор глюкозы. Пациентам обоего пола следует применять надежную контрацепцию
Молграмостим (*Molgramostimum*)	Лейкомакс	Флаконы с лиофилизированным порошком по 50, 150, 400, 500, 700 и 1500 мкг	Лечение необходимо проводить только в условиях специализированного стационара. Требуется постоянный контроль периферической крови
Интерферон альфа (*Interferonum alfa*)	Альфаферон Виферон Диаферон Интерлок Интерферон человеческий лейкоцитарный Локферон	Разнообразные лекарственные формы для разных путей применения: лиофилизированный порошок для приготовления глазных и назальных капель, инъекционного р-ра; инъекционный р-р; глазные капли; глазные пленки; назальные капли и спрей; мазь; дерматологический гель; липосомы; аэрозоль; пероральный раствор; ректальные суппозитории; вагинальные суппозитории; имплантаты; микроклизмы; таблетки. Дозируется в МЕ	Применяют индивидуально с учетом нозологической формы и тяжести заболевания, индивидуальных особенностей пациента и цели применения препарата. Путь введения, режим дозирования и дозировку, продолжительность курса устанавливают индивидуально. Терапию проводят под контролем анализов крови (лейкоцитарная формула), печеночных ферментов и креатинина в плазме. При появлении серьезных побочных реакций немедленно обратиться к врачу. В период лечения следует отказаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций
Интерферон альфа-2а (*Interferonum alfa-2a*)	Реаферон		
Интерферон альфа-2b (*Interferonum alfa-2b*)	Интрон А		
Интерферон бета (*Interferonum beta*)	Ребиф Фрон		

Продолжение табл. 35.2

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (*Immunoglobulinum humanum normale*)	Интраглобин Ф Сандоглобулин	Ампулы по 10 и 20 мл 5% р-ра Флаконы по 50 и 100 мл 5% р-ра для инъекций Флаконы по 1, 3, 6 и 12 г лиофилизированного порошка для приготовления р-ра для инфузий	Применяют в/в капельно, лиофилизированный порошок непосредственно перед введением разводят р-ром натрия хлорида 0,9% для инъекций или 5% р-ром глюкозы для инъекций. Курс и режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, тяжести заболевания, состояния и особенностей пациента
Бронхо-мунал (*Broncho-munal*)	Бронхо-мунал Бронхо-Ваксом Бронхо-мунал П	Капсулы по 3,5 и 7,5 мг	Принимают утром натощак по 1 капсуле в сутки. Для профилактики: три 10-дневных курса с перерывом 20 дней. В остром периоде: по 1 капсуле в сутки до исчезновения симптомов заболевания, но не менее 10 дней. В последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата по 1 капсуле в течение 10 дней с перерывом между курсами 20 дней
Рибомунил (*Ribomunyl*)	Рибомунил	Таблетки по 0,25 и 0,75 мг Гранулы для приготовления р-ра в пакетиках по 0,75	Внутрь (взрослым и детям старше 6 мес.) 1 раз в сутки утром натощак. Разовая доза (вне зависимости от возраста) составляет 0,75 мг. В первый месяц лечения и/или с профилактической целью принимают ежедневно 4 дня в неделю в течение 3 недель, в последующие 5 месяцев — в первые 4 дня каждого месяца. Детям раннего возраста рекомендуется применять гранулы, которые разводят кипяченой водой комнатной температуры
Глюкозаминилмурамилдипептид (*Glucoseminyl muramildipeptide*)	Ликопид	Таблетки по 1 и 10 мг	Внутрь таблетку 10 мг, сублингвально — 1 мг за 30 мин до еды. Повышение температуры тела до 38 °С не требует отмены препарата. Не принимать в этот день пропущенную дозу, необходимо посоветоваться с врачом
Левамизол (*Levamisolum*)	Декарис Адиафор Аскаридил Казидрол Эргамизол	Таблетки по 0,05 г и 0,15 г	В качестве иммуномодулятора обычно назначают по 0,15 г в сутки за 30–40 мин до еды в течение 3 дней каждые 2 недели. Применяют под контролем анализов крови (не реже

Продолжение табл. 35.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
	Кетракс Левазол Левориперкол Левотетрамизол Нибутан Ситракс Тенизол		чем раз в 3 недели) для выявления возможных лейкопении и агранулоцитоза. Пропущенная доза: не применять в этот день пропущенную дозу, посоветоваться с врачом. Во время лечения не употреблять алкоголь
Тилорон (*Tiloronum*)	Амиксин Лавомакс Тилорон Тилаксин Тилорам	Таблетки, покрытые оболочкой по 60 и 125 мг Капсулы по 125 мг	Для профилактики вирусных инфекций: по 125 мг 1 раз в неделю в течение 4–6 недель. Для лечения: по 125–250 мг в сутки 2 дня, затем по 125 мг через 48 ч. Длительность курса зависит от заболевания (1–4 недели). Препарат совместим со всеми противомикробными и противовирусными средствами. Не следует применять в дозах, превышающих рекомендуемые, во избежание возможного кратковременного истощения иммунокомпетентных клеток. Комплексную терапию нейровирусных инфекций следует проводить под наблюдением врача
Полиадениловая кислота + полиуридиловая кислота (*Acidum polyadenilicum* + *Acidum polyuridilicum*)	Полудан	Флаконы по 200 мкг (100 МЕ) с лиофилизатом для приготовления назальных капель; глазных капель; р-ра для инъекций	Раствор для закапывания в глаз готовят растворением содержимого флакона в 2 мл воды. Готовый раствор годен к употреблению в течение 7 суток. Закапывают по 1–2 капли в пораженный глаз, при острых симптомах от 6 до 8 раз в сутки, по мере выздоровления 3–4 раза в сутки. Длительность лечения определяет лечащий врач, обычно курс составляет 7–10 дней. Сухой препарат и р-р хранят в холодильнике
Меглюмина акридонацетат (*Meglumini acridonacetas*)	Циклоферон	Ампулы по 2 мл 12,5% р-ра Ампулы и флаконы по 0,25 г лиофилизированного порошка для приготовления р-ра	Внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды. Детям: 4–6 лет — 150 мг на прием; 7–11 лет — по 300–450 мг на прием. Взрослым и детям старше 12 лет: по 450–600 мг на прием.

Окончание табл. 35.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
		Таблетки по 0,15 г Линимент 5% в тубах по 5 или 30 мл	Повторный курс проводят через 2–3 недели. Взрослые при лечении гриппа и ОРЗ принимают на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки, начать при первых симптомах заболевания, при тяжелом течении в 1-й день принять 6 таблеток. При герпесе принимают на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки после появления первых симптомов. Дети с 4 лет при гриппе и ОРЗ принимают в возрастных дозах на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки. Курс лечения составляет 5–10 приемов. При герпесе — на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-е сутки. Для экстренной неспецифической профилактики гриппа и ОРЗ на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Далее — перерыв 3 суток и продолжают курс на 11, 14, 17, 20, 23-и сутки. Общий курс — 5–10 приемов
Эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpurae herba*)	Эхинацеи настойка	Флаконы по 25 и 50 мл с настойкой на 40% этаноле	Продолжительность курса лечения не более 8 недель. При хранении возможно помутнение, выпадение осадка, поэтому перед приемом взбалтывать. В период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и выполнения другой работы, требующей повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций

35.3. Противоаллергические средства

Аллергия (от др. греч. ἄλλοσ — другой, иной, чужой + ἔργον — воздействие) — состояние патологически измененной реактивности организма, характеризующееся повышенными реакциями в ответ на повторные воздействия некоторых веществ. В основе аллергии лежит иммунный ответ, сопровождающийся повреждением тканей. Вещества, вызывающие аллергию, являются для иммунной системы антигенами и называются аллергенами.

Аллергены, воздействуя на организм, провоцируют у иммунной системы формирование гиперчувствительности (это явление называется сенсибилизацией), которая и приводит к аллергической реакции при повторном контакте с этим веществом.

Аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) разделяют на два типа:

1. Реакции немедленного типа — проявляются через минуты или часы[1] после повторного контакта с аллергеном. К ним относятся: анафилактический шок, аллергический бронхоспазм, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, крапивница, сенная лихорадка и др.

2. Реакции замедленного типа — проявляются спустя 2–3 суток и более. К ним относятся: контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, туберкулиновая проба, аутоиммунные реакции.

Патологический механизм аллергической реакции немедленного типа задействует гуморальный иммунитет и кратко может быть описан следующим образом.

Воздействие чужеродного вещества (антигена) на организм активирует образование антител — иммуноглобулинов E (IgE) в плазмоцитах. Цитофильные IgE фиксируются на высокоаффинных рецепторах тучных клеток — образуется сенсибилизированная тучная клетка. В случае повторного попадания в организм этого антигена он взаимодействует с антителами (IgE) на поверхности этих тучных клеток. Это ведет к дегрануляции тучных клеток и выходу из них медиаторов аллергии и воспаления: гистамина, брадикинина, серотонина, простагландинов, медленно реагирующей субстанции анафилаксии (лейкотриенов C_4, D_4, E_4), фактора активации тромбоцитов и др. Медиаторы после попадания в кровь воздействуют на ткани и органы, вызывая аллергическую реакцию, которая может проявляться бронхоспазмом, понижением АД, расширением капилляров и покраснением кожи, повышением проницаемости капилляров и развитием отека и т. д.

Развитие аллергических реакций замедленного типа идет по пути клеточного иммунитета — важнейшим звеном в их патогенезе являются сенсибилизированные Т-лимфоциты. Они распознают антигены с помощью специфических рецепторов на своей поверхности и взаимодействуют с ними. В результате этого взаимодействия происходит выделение медиаторов аллергии, которыми при аллергии замедленного типа являются ряд цитокинов: ИЛ-2, лимфотоксин, фактор, угнетающий миграцию макрофагов и др.

Лечение и профилактика аллергических реакций замедленного типа и связанных с ними болезней поводятся с помощью препаратов из групп иммуносупрессоров и противовоспалительных средств (как негормональных, так и глюкокортикоидов). Подробно они рассмотрены выше.

Лечение аллергических реакций немедленного типа начинают с выявления аллергенов, которыми могут быть компоненты пищи, пыльца растений, лекарственные вещества, домашняя пыль, выделения животных и т. д., и устранения контакта с ними. Если избежать контакта с установленным аллергеном не удается, можно воспользоваться специфической гипосенсибилизацией. Это подразумевает введение малых доз известного аллергена (по особой схеме), что приводит к снижению чувствительности к нему организма.

[1] Если реакция проявляется спустя часы, ее называют поздней или отсроченной.

Если все вышеперечисленные способы не дали нужного результата или оказались невыполнимы, для профилактики и терапии аллергических реакций применяют *противоаллергические* лекарственные средства, действующие на разные стадии этого патологического процесса (табл. 35.4):

— Антигистаминные препараты — блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов;

— Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток, а следовательно, и выходу медиаторов аллергии в кровь;

— Глюкокортикоиды;

— Симптоматические средства, купирующие или корректирующие нарушения тканей и органов, возникшие в результате воздействия медиаторов аллергии.

35.3.1. Антигистаминные средства

Гистамин — одно из важнейших эндогенных биологически активных веществ организма, представляет собой биогенный амин и образуется декарбоксилированием аминокислоты гистидина; содержится в основном в тучных клетках (90%), а также базофилах и лейкоцитах.

Гистамин осуществляет свое биологическое действие на специфические гистаминовые (Н) рецепторы, находящиеся в различных органах и тканях. В настоящее время различают три вида гистаминовых рецепторов, неравномерно локализованных в организме:

H_1-рецепторы — в бронхах, кишечнике и матке (их возбуждение вызывает сокращение гладкой мускулатуры этих органов), кровеносных сосудах (при их возбуждении расширяются сосуды);

H_2-рецепторы — в париетальных клетках желудка (при их возбуждении повышается секреция хлористоводородной кислоты), участвуют в регуляции деятельности сердца, липидного обмена, иммунных процессов;

H_3-рецепторы — в ЦНС, в ней расположены также и H_1- и H_2-рецепторы.

Большая часть гистамина в обычных условиях находится в организме в неактивном (связанном) состоянии, но ряд патологических состояний (аллергические реакции, обморожения, ожоги и др.) сопровождается резким повышением количества свободного гистамина. Это приводит к бронхоспазму, спазму гладких мышц других органов, снижению АД (за счет расширения кровеносных сосудов), отеку тканей (из-за увеличения проницаемости капилляров). Все эти явления связаны с возбуждение гистаминовых H_1-рецепторов.

Средства, блокирующие рецепторы гистамина, называются *антигистаминными средствами*. Блокада именно H_1-гистаминорецепторов широко применяются: при отеке Квинке, крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, аллергическом рините и др.

Среди наиболее распространенных препаратов — блокаторов H_1-рецепторов встречаются вещества различной химической природы:

Этаноламины — *дифенгидрамина гидрохлорид* (Димедрол), *клемастин* (Тавегил).

Дифенгидрамина гидрохлорид *Клемастин*

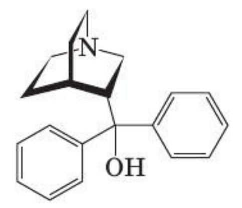
Этилендиамины — *хлоропирамин* (Супрастин).

Хлоропирамин

Фенотиазины — *прометазин* (Пипольфен, Дипразин).

Прометазина гидрохлорид

Производные хинуклидина — *хифенадин* (Фенкарол).



Хифенадин

Тетрагидрокарболины — *мебгидролин* (Диазолин).

Мебгидролин

Производные пиперидина — *лоратадин* (Кларитин), *астемизол* (Гисталонг).

Лоратадин *Астемизол*

Производные пиперазина — *цетиризин* (Зиртек).

Цетиризин

Следует подчеркнуть, что механизм действия этих препаратов заключается в блокировании H_1-гистаминорецепторов в тканях и органах, что делает их нечувствительными к свободному гистамину. Они практически не влияют на высвобождение свободного гистамина. За исключением лоратадина — у него выявлена способность подавлять высвобождение гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток.

При селективной блокаде гистаминовых H_1-рецепторов предупреждаются, уменьшаются или полностью устраняются многие эффекты гистамина: спазм бронхов, кишечника и матки, увеличение проницаемости капилляров и отек, гиперемия и зуд, снижение АД (частично). При этом гистамин не увеличивает секреторную функцию желез желудка.

По силе антигистаминного действия препараты можно расположить примерно в следующем порядке (по убыванию):

прометазин > клемастин > дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин.

В процессе изыскания новых антигистаминных средств было создано три поколения препаратов этой группы, которые продолжают использоваться в клинической практике. Разница в фармакологическом действии препаратов разных поколений связана с тем, что, помимо специфического антагонизма с гистамином, они обладают рядом других свойств (табл. 35.3).

Так, у многих препаратов 1-го поколения имеется выраженное влияние на ЦНС: седативный эффект вплоть до снотворного, они потенцируют действие наркозных средств, анальгетиков и анестетиков; практически у всех из них имеется М-холиноблокирующее действие; кроме того, у них относительно короткое действие (кроме мебгидролина).

Представители 2 и 3-го поколений — более селективные гистаминоблокаторы, действуют дольше и в меньших дозах (то есть обладают большей активностью). Обладая меньшей липофильностью, они хуже проникают через ГЭБ и практически не угнетают ЦНС.

Поскольку, кроме гистамина, в формировании аллергической реакции участвуют и другие медиаторы аллергии (и воспаления) — брадикинин, серотонин, простагландины, лейкотриены и др. — антигистаминные средства могут оказаться недостаточно эффективными. В связи с этим их часто применяют в комплексе с другими лекарственными средствами.

Поскольку антигистаминные препараты помимо антиаллергического действия обладают и рядом других фармакологических свойств (особенно препараты 1-го поколения), их используют и в других целях: как седативные и снотворные, для потенцирования действия анальгетиков и др.

Таблица 35.3

Сравнительная характеристика разных поколений антигистаминных средств — блокаторов H_1-гистаминорецепторов

Препараты	М-холиноблокирующий эффект*	Седативный эффект*	Другие эффекты	Разовая доза, г	Продолжительность действия, ч
1-е поколение					
Дифенгидрамин (Димедрол)	+	+	Снотворный Потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС Спазмолитический Противорвотный Местноанастезирующий	0,025–0,05	4–6
Хлоропирамин (Супрастин)	+	+	Снотворный Потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС Спазмолитический Местноанастезирующий	0,025	4–6
Клемастин (Тавегил)	±	±	Спазмолитический Местноанастезирующий	0,001	10–12

Окончание табл. 35.3

Препараты	М-холино-блокирующий эффект*	Седативный эффект*	Другие эффекты	Разовая доза, г	Продолжительность действия, ч
Прометазин (Пипольфен)	+	+	Снотворный Потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС Противорвотный α-Адреноблокирующий Местноанастезирующий Гипотермический (слабый)	0,025	4–6
Мебгидролин (Диазолин)	—	—	Потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС Противорвотный Местноанастезирующий	0,05–0,1	> 24
2-е поколение					
Астемизол (Гисталонг)	—	—	Антисеротониновый	0,01	> 24
3-е поколение					
Цетиризин (Зиртек)	—	—	—	0,01	24
Лоратадин (Кларитин)	—	—	—	0,01	24

Примечание: * «+» — выраженный эффект; «±» — незначительный эффект; «–» — отсутствие эффекта.

Антигистаминные препараты применяют перорально, п/к, в/м, в/в. Квифенадин (Фенкарол) и мебгидролин (Диазолин) проявляют раздражающее действие при пероральном приеме, а дифенгидрамин (Димедрол), клемастин (Тавегил), хлоропирамин (Супрастин) и прометазин (Пипольфен) — при внутримышечном. В ряде случаев антигистаминные средства применяют местно (в частности, дифенгидрамин) в составе глазной и назальной мазей.

Как правило, H_1-гистаминоблокаторы хорошо переносятся, однако препараты, обладающие М-холиноблокирующим действием, способны вызывать сухость во рту, а обладающие выраженным седативным действием — сонливость и заторможенность. Такие препараты не рекомендуется применять лицам, чья профессиональная деятельность требует повышенного внимания и быстрых реакций (в том числе и водителям автотранспорта). Этой группе пациентов следует выбрать антигистаминное без седативного компонента.

Поскольку ряд препаратов этой группы потенцирует действие веществ, угнетающих ЦНС, при приеме антигистаминных средств следует избегать употребления алкоголя.

35.3.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток)

Стабилизаторы мембран тучных клеток — препараты, препятствующие высвобождению гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии из тучных клеток. Механизм их действия связан с ингибированием открытия кальциевых каналов посредством блокады фосфодиэстеразы и накопления цАМФ в тучных клетках, что приводит к угнетению тока ионов кальция и снижению их концентрации в тучных клетках. Это, в свою очередь, угнетает кальцийзависимую дегрануляцию клеток и выход из них гистамина, а также других веществ, формирующих аллергические и воспалительные реакции: лейкотриенов, лимфокинов, фактора, активирующего тромбоциты, и др. Кроме предотвращения роста количества свободного гистамина некоторые препараты этой группы (в частности, кетотифен) способны непосредственно блокировать H_1-гистаминорецепторы.

Препараты этой группы применяют с профилактической целью для предупреждения аллергических реакций: приступов бронхиальной астмы, аллергического бронхита, сенной лихорадки, аллергического ринита, аллергического дерматита, крапивницы, аллергического конъюнктивита. Особое значение они имеют в случаях терапии бронхиальной астмы. Это связано с некоторыми аспектами их фармакологического действия.

Стабилизаторы мембран тучных клеток повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, что приводит к повышению эффективности брохолитического действия адреномиметиков. Кроме того, эти препараты блокируют хлорные каналы, чем предупреждают деполяризацию парасимпатических окончаний в бронхах. Они также препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов, поскольку предупреждают выход из тучных клеток фактора активации тромбоцитов, который вызывает накопление эозинофилов в дыхательных путях.

Таким образом, стабилизаторы мембран тучных клеток предупреждают (но не купируют!) бронхоспазм и отек слизистой оболочки. Эффект формируется медленно, в течение 1–8 недель регулярного приема. При этом препараты данной группы хорошо сочетаются с другими средствами профилактики и лечения бронхообструктивного синдрома и нередко позволяют уменьшить дозу или даже совсем прекратить прием кортикостероидов и бронхолитиков.

Следует отметить, что препараты этой группы способны тормозить развитие аллергических реакций замедленного типа, что служит основанием к их применению в качестве вспомогательных средств при некоторых аутоиммунных реакциях.

Кислота кромоглициевая (Интал) — производное келлина — вещества, содержащегося в растении *Ammi visnaga*, которое издревле использовали в традиционной медицине некоторых стран Средиземноморья для лечения респираторных заболеваний. Применяется в виде динатриевой соли для предупреждения приступов бронхиальной астмы, брохоспазма, вызванных холодом и физической нагрузкой, аллергического ринита, пищевой

аллергии, аллергического конъюнктивита и кератита, кератоконъюнктивита и др.; в качестве вспомогательного средства при неспецифическом язвенном колите, проктите, колопроктите, мастоцитозе. Препараты кромоглициевой кислоты применяют ингаляционно, перорально (капсулы), интраназально и в виде глазных капель.

Кромоглициевая кислота

Недокромил натрия по действию аналогичен кромоглициевой кислоте. Применяется ингаляционно 2–4 раза в сутки для профилактики бронхообструктивного синдрома различного генеза.

Недокромил натрия *Кетотифен*

Кетотифен (Задитен) — препарат, сочетающий в спектре своего действия стабилизацию мембран тучных клеток и непосредственную блокаду H_1-гистаминорецепторов. Показан для профилактики приступов бронхиальной астмы и аллергического бронхита, сенной лихорадки, аллергического ринита, аллергического дерматита, крапивницы, аллергического конъюнктивита. Препарат хорошо и полностью всасывается при приеме внутрь. Кетотифен проявляет седативный эффект и вызывает сонливость и замедление психомоторных реакций. Также возможны головокружения, тромбоцитопения, сухость во рту. Противопоказан в первом триместре беременности и при кормлении грудью.

35.3.3. Глюкокортикоиды

Препараты глюкокортикоидов угнетают пролиферацию В-лимфоцитов, уменьшают продукцию антител и подавляют высвобождение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, понижают чувствительность тканей к гистамину и серотонину. В связи с этим они проявляют высокую эффективность при терапии аллергических реакций немедленного типа.

Препараты глюкокортикоидов для системного применения используют, как правило, при тяжелых и средней тяжести аллергических реакциях: анафилактическом шоке, отеке Квинке, сывороточной болезни. Их эффективность при подобных состояниях объясняется еще и имеющимся у глюкокортикоидов противошоковым действием (в частности, повышением чувствительности адренергических рецепторов). В лекарственных формах для местного применения они используются при местных проявлениях аллергических реакций на коже и глазах (зуд, сыпь, воспаление и др.).

35.3.4. Симптоматические противоаллергические средства

При наиболее опасном, быстроразвивающемся и угрожающем жизни патологическом состоянии аллергической природы — анафилактическом шоке, который сопровождается падением АД и бронхоспазмом, применяют *эпинефрин* (адреналин). Как известно, эпинефрин стимулирует β_2-адренорецепторы, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и устраняет бронхоспазм и, возбуждая α-адренорецепторы, повышает АД (см. гл. 9 «Средства, действующие на адренергические синапсы»). При анафилактическом шоке адреналин вводят в/м или в/в.

Бронхоспазм может быть купирован *аминофиллином* (Эуфиллином), неселективными β-адреномиметиками (*изопреналином*), селективными β_2-адреномиметиками (*сальбутамолом*, *тербуталином*, *фенотеролом*), а также β_2-адреномиметиками в комбинации с антихолинергическими средствами (фенотерол с ипратропия бромидом, сальбутамол с ипратропия бромидом). Очевидно, что в этом случае предпочтение отдается ингаляционному пути введения.

Таблица 35.4

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Дифенгидрамина гидрохлорид (*Diphenhydramini hydrochloridum*)	Димедрол Псило-бальзам	Таблетки по 0,02, 0,03 и 0,05 г Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% р-ра для инъекций Свечи по 0,005, 0,01, 0,015 и 0,02 г	Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. В период лечения исключить употребление алкоголя
Хлоропирамин (*Chloropyraminum*)	Супрастин Аллергозан	Таблетки по 0,025 г Ампулы по 1 мл 2% р-ра для инъекций	

Окончание табл. 35.4

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Прометазин (*Promethazinum*)	Дипразин Пипольфен Прометазина гидрохлорид	Таблетки по 0,005, 0,01, 0,025 г Драже по 0,025 и 0,05 г Ампулы по 2 мл 2,5% р-ра для инъекций	—
Лоратадин (*Loratadinum*)	Алерприв Кларитин Клаллергин Кларготил Кларидол Кларисенс Эролин	Таблетки по 0,01 г Флаконы с сиропом 0,1%	Препарат принимают 1 раз в день
Кислота кромоглициевая (*Acidum cromoglycicum*)	Айкрол Бикромат Интал Ифирал Кромолин Кромоглин Лекролин Ломузол Налкром Талеум	Капсулы по 100 мг Аэрозоль дозированный для ингаляций (1 доза — 1, 2, 5 мг) Капсулы по 20 мг с порошком для ингаляций Р-р для ингаляций (в 1 мл — 10 мг); 2% капли в нос; 2% глазные капли	При ингаляции может возникнуть кашель, в этом случае выпить стакан воды. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее, оставшиеся дозы распределить через равные интервалы времени, не принимать двойных доз
Кетотифен (*Ketotiphenum*)	Задитен Кетоф Позитан Стафен Френасма	Капсулы и таблетки по 0,001 г Флаконы с 0,02% сиропом	Препарат принимают внутрь утром и вечером во время еды. Длительность лечения не менее 3 месяцев. Исключить прием алкоголя. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее, не принимать ее вообще, если до приема следующей не осталось времени, не принимать двойных доз

Е. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ, ПРОТИВОПАРАЗИТНЫЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

ГЛАВА 36

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Для профилактики и терапии инфекционных болезней используют противомикробные средства — вещества, оказывающие губительное действие на микроорганизмы. Эти средства подразделяют на две большие группы.

Первая группа включает препараты, оказывающие неизбирательное противомикробное действие на большинство микроорганизмов. К ним относятся антисептические и дезинфицирующие средства.

Антисептические средства — препараты, применяемые для обеззараживания кожи, слизистых оболочек, раневых и ожоговых поверхностей. Ряд антисептиков используется при инфекциях мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. В зависимости от концентрации они проявляют бактериостатическое или бактерицидное действие.

Дезинфицирующие средства — вещества, применяемые для воздействия на микроорганизмы в окружающей человека среде, включая помещения, одежду, предметы ухода за больными, выделения больных (фекалии, гной, мокроту), белье, посуду, медицинское оборудование, инструменты, воздух, воду, пищу, почву и т. д. Дезинфицирующие средства, как правило, используют в бактерицидных концентрациях.

Различие между антисептическими и дезинфицирующими средствами не является принципиальным и заключается в способе их применения и концентрациях. Многие препараты в соответствующих концентрациях могут использоваться и как антисептики, и как дезинфектанты. Кроме того, антисептические и дезинфицирующие средства проявляют свою активность в отношении большинства микроорганизмов, простейших и грибов, находящихся на разных стадиях развития. Это свидетельствует о низкой избирательности действия этих веществ на микрофлору. Большинство антисептических и дезинфицирующих средств обладают высокой токсичностью для человека.

Вторая группа веществ включает противомикробные средства избирательного действия. Это так называемые *химиотерапевтические средства* — вещества, используемые преимущественно для воздействия на возбудителей инфекционных заболеваний, находящихся во внутренних средах организма. В отличие от антисептических и дезинфицирующих веществ, химиотерапевтические средства имеют определенный спектр противомикробного и противопаразитарного действия и относительно менее токсичны для человека и животных. К химиотерапевтическим средствам относятся также лекарственные препараты, применяемые для лечения злокачественных новообразований.

В настоящее время известно огромное количество веществ разнообразного химического строения, как природного происхождения, так и полученных искусственно, обладающих антимикробной активностью. Однако далеко не все из них могут быть применены в качестве антисептических и дезинфицирующих средств. Для этого они должны удовлетворять следующим критериям:

— обладать широким спектром действия в отношении микроорганизмов, простейших, вирусов, грибов и т. п.;

— оказывать быстрое и достаточно продолжительное действие, в том числе и в средах, насыщенных белками и другими биологическими субстратами (гной, кровь, фекалии и т. п.);

— не должны оказывать местного отрицательного действия, минимально всасываться из области нанесения, не вызывать аллергических реакций и обладать низкой токсичностью;

— не должны повреждать обрабатываемые предметы (вызывать коррозию металлов, разрушать волокна материалов, изменять окраску и т. д.);

— должны быть экономически и технологически доступными, химически стойкими, удобными в применении, транспортировке и хранении.

Антисептические и дезинфицирующие средства чрезвычайно разнообразны по своей химической природе и происхождению. Для удобства изучения и применения их принято делить на следующие группы:

КЛАССИФИКАЦИЯ

Галогены и галогенсодержащие соединения: Хлорамин Б (25% активного хлора), галазон (Пантоцид), хлоргексидин, раствор йода спиртовой 5%, йодофоры (Повидон-йод)

Окислители: пероксид водорода (перекись водорода), калия перманганат

Кислоты и щелочи: кислота борная, раствор аммиака

Соединения тяжелых металлов:

— Препараты ртути: ртути дихлорид (Сулема), ртути амидохлорид, ртути окись желтая

— Препараты серебра: серебра нитрат (ляпис), Протаргол, Колларгол

— Препараты меди и цинка: меди сульфат, цинка сульфат

— Препараты висмута: Ксероформ (висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс), Дерматол (висмута галлат), висмута нитрат основной

Альдегиды и спирты: раствор формальдегида (Формалин), гексаметилентетрамин (Уротропин), спирт этиловый

Соединения ароматического ряда (группа фенола и его производных): кислота карболовая (Фенол), Резорцин, деготь березовый, ихтаммол (Ихтиол)

Красители: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат (Риванол)

Детергенты: мыло зеленое, Церигель, Роккал (бензалкония хлорид), Декаметоксин, Мирамистин

Производные нитрофурана: нитрофурал (Фурацилин)

Препараты растительного происхождения: Хлорофиллипт, Новоиманин, Ротокан

36.1. Галогены и галогенсодержащие соединения

В эту группы входят препараты, содержащие хлор и йод. Бактерицидные свойства галогенов обусловлены их высокой окислительной активностью, благодаря которой окисляются самые различные структуры микробных клеток, прежде всего свободные сульфгидрильные группы (–SH), а также коагулируются белки.

В водных растворах соединения хлора образуют хлорноватистую кислоту (HClO), дальнейшие превращения которой зависят от pH среды. В кислой и нейтральной среде она распадается с образованием атомарного хлора и кислорода. В щелочной среде хлорноватистая кислота диссоциирует с образованием гипохлорит-иона (ClO^-), который обладает свойствами окислителя.

Хлорамин Б — соединение, содержащее 25–29% активного хлора и обладающее антисептическими и дезодорирующими свойствами. Его применяют для лечения инфицированных ран, для обеззараживания предметов ухода и выделений больных (в том числе и при особо опасных инфекциях: брюшном тифе, туберкулезе, холере и т. п.), для дезинфекции неметаллического инструментария.

$$C_6H_5{-}SO_2{-}N(Cl)(Na) \cdot H_2O$$

Хлорамин Б

Хлоргексидин — дихлорсодержащее производное бигуанида. Оказывает антибактериальное и фунгицидное действие. Применяют препарат для обработки операционного поля и рук хирурга, стерилизации хирургического инструментария, а также при гнойно-септических процессах (промывание ран, в том числе операционных, мочевого пузыря и др.). При использовании препарата для обработки рук хирурга возможны сухость и зуд кожи, дерматиты.

Хлоргексидин

Галазон (Пантоцид) — хлорсодержащий препарат, применяемый главным образом для обеззараживания воды. Это средство имеет важное санитарно-гигиеническое значение в полевых условиях.

Галазон

Соединения йода, как и хлорсодержащие вещества, обладают окислительными свойствами в отношении структур микробной клетки. Йодсодержащие соединения применяются только как антисептики — для очистки и дезинфекции кожи, рук хирурга, лечения ран, трофических и варикозных язв и т. п.

Раствор йода спиртовой содержит активный йод. Применяется как антисептик для обработки операционного поля перед хирургическими операциями, а также для обработки краев ран. Спиртовые растворы йода обладают выраженным бактерицидным и спороцидным эффектом, однако им присущ ряд недостатков: раздражающе действуют на кожу, способны вызывать ожоги и аллергические реакции.

Раствор Люголя — раствор йода в водном растворе калия йодида. В качестве антисептика применяется для смазывания слизистых оболочек при инфекционных поражениях зева, глотки и гортани.

В настоящее время все более широкое применение находят йодофоры — комплексные соединения йода с поверхностно-активными веществами или полимерами, в качестве которых используют поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и др. Йодофоры не обладают раздражающим и аллергическим действием, сохраняют высокую бактерицидную активность в присутствии органических веществ — белка, крови, гноя и т. д., оказывают более продолжительное действие, чем растворы йода.

К препаратам йодофоров относят: *Йодонат* (водный раствор комплекса поверхностно-активного вещества с йодом) — широко применяют для обеззараживания операционного поля и рук хирурга; *Йодопирон*

(смесь поливинилпирролидона йода (повидон-йода) с йодидом калия) — в виде раствора применяют для обработки рук хирурга, гнойных ран, в виде мази — для лечения флегмон, абсцессов, пролежней, свищей; *Сульйодопирон* (йодопирон с поверхностно-активным веществом) — для обеззараживания операционного поля, рук хирурга, для дезинфицирующих ванн в виде 50% раствора у больных с обширными ожогами; *поливинилпирролидон йод* (повидон-йод) выпускают в виде мази для лечения дерматитов и ран, в виде суппозиториев для лечения бактериальных, грибковых и трихомонадных вагинозов, в виде растворов — для полоскания рта, очистки и дезинфекции кожи, обработки ран; *Йодинол* и *Йодовидон* — для обработки слизистых оболочек рта и носоглотки (смачивание, промывание, орошения), лечения инфицированных ран и ожогов (примочки).

Повидон-йод

36.2. Окислители

К данной группе относятся вещества, которые, разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород, окисляющий различные биологические молекулы, в частности белки микробных клеток, вызывая таким образом гибель микроорганизмов. Вещества, выделяющие атомарный кислород, обладают более высокой антисептической активностью.

Пероксид водорода (перекись водорода) — при контакте с тканями под влиянием содержащихся в них каталаз разлагается с выделением молекулярного кислорода:

$$H_2O_2 = 2H^+ + O_2.$$

Однако антимикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение в данном случае имеет выделение пузырьков и образование пены, что способствует механическому очищению ран, язв, полостей. Это особенно актуально при обработке глубоких ран сложного профиля, гнойных затеков, флегмон и других гнойных ран, санация которых затруднена. Пероксид водорода действует также как местное кровоостанавливающее средство. Применяют растворы перекиси водорода и при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости и горла, гинекологических заболеваниях. В комплексе с различными моющими средствами, кислотами и стабилизаторами пероксид водорода используется для разнообразных дезинфекций.

Калия перманганат оказывает выраженное противомикробное, а также дезодорирующее действие за счет отщепления атомарного кислорода:

$$2KMnO_4 + H_2O = 2KOH + 2MnO_2 + 3O.$$

Оксид марганца оказывает вяжущее действие. В больших концентрациях калия перманганат оказывает раздражающее и прижигающее действие. Растворы калия перманганата применяют для промывания ран, полоскания полости рта и горла, смазывания язвенных и ожоговых поверхностей, для спринцеваний и промываний в гинекологической и урологической практике. Растворы калия перманганата применяют также для промывания желудка при пероральных отравлениях морфином, кодеином, фосфором и др.

36.3. Кислоты и щелочи

Механизм противомикробного действия веществ этой группы связан с изменением pH среды, приводящим к денатурации белков протоплазмы микробной клетки. В настоящее время в медицинской практике обычно используются следующие препараты.

Кислота борная — применяется в виде растворов для промывания глаз, а также при некоторых кожных заболеваниях. Кислота борная входит в состав многих готовых лекарственных форм («Фукорцин», «Бороментол» и др.). Однако противомикробная эффективность борной кислоты довольно низкая. К тому же она достаточно токсична. Из-за медленного выведения почками, при регулярном применении в организме человека (особенно ребенка) накапливается опасная концентрация борной кислоты. По причине токсичности и малой эффективности борная кислота не используется в качестве антисептического средства у детей, а также беременных и кормящих женщин.

Раствор аммиака (нашатырный спирт) применяется для обработки рук хирурга. Кроме того, препарат используется в качестве аналептического средства для рефлекторной стимуляции дыхательного центра.

36.4. Соединения тяжелых металлов

Механизм антимикробного действия солей тяжелых металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфгидрильных групп ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

В больших концентрациях соли тяжелых металлов оказывают выраженное местное действие. В зависимости от свойств металла и кислотного остатка, концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости местное действие этих веществ может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим.

Механизм местного действия солей тяжелых металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого вза-

имодействия белки денатурируют и образуют с ионами тяжелых металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичная денатурация белков в поверхностных слоях тканей, образуется пленка из альбуминатов, ткань уплотняется, воспаление уменьшается. Такое действие называется вяжущим. При более глубоком проникновении тяжелых металлов происходит раздражение клеток и нервных окончаний. В случае денатурации белков, охватывающей значительную массу ткани и вызывающей некроз, возникает прижигающее действие.

Соли тяжелых металлов в значительной мере утрачивают свою активность в присутствии белков и других биологических субстратов.

По силе противомикробного и местного действия тяжелые металлы могут быть расположены в следующем порядке по убыванию:

$$Hg > Ag > Cu > Zn > Bi > Pb.$$

В медицинской практике с антисептической и дезинфицирующей целью применяют препараты ртути, серебра, меди, цинка и висмута.

36.4.1. Препараты ртути

Ртути дихлорид (сулема) — хорошо растворимое в воде и диссоциирующее соединение, оказывающее выраженное антимикробное и местное раздражающее действие. Применяется для дезинфекции белья, предметов ухода за больными и т. п. Обладает высокой токсичность для человека. Легко всасывается через кожу и слизистые оболочки, может вызывать тяжелые отравления.

Ртути амидохлорид и *ртути окись желтая* — нерастворимые соединения ртути, обладающие меньшей токсичностью и менее выраженным раздражающим действием на кожу. Применяются при гнойно-воспалительных поражениях кожи и инфекционных заболеваниях глаз.

Препараты ртути в настоящее время используются крайне ограниченно из-за их высокой токсичности.

34.4.2. Препараты серебра

Серебра нитрат (ляпис) наряду с противомикробными свойствами обладает в малых концентрациях (до 2%) вяжущим, в больших (5% и более) — прижигающим действием. Применяется для лечения кожных язв, эрозий, а также при поражениях слизистых оболочек глаз (трахома, конъюнктивит). Концентрированные растворы и твердые лекарственные формы (ляписный карандаш) используют для прижигания избыточных грануляций и бородавок.

Протаргол (серебра протеинат, содержит 8% серебра) и *колларгол* (серебро коллоидное, содержит 70% серебра) — недиссоциирующие органические соединения серебра, обладающие антисептическими, вяжущими и противовоспалительными свойствами. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Применяются для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, в глазной практике при конъюнктивите, блефарите и т. п.

Не смотря на наличие более эффективных антибактериальных средств, в последнее время возрос интерес к препаратам серебра, которые, кроме наличия выраженного бактерицидного действия, стимулируют регенерацию тканей.

36.4.3. Препараты меди и цинка

Меди сульфат (медный купорос) и *цинка сульфат* применяют как антисептические и вяжущие средства в виде растворов при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек глаз (конъюнктивит), гортани (ларингит) и мочеиспускательного канала (уретрит).

36.4.4. Препараты висмута

Ксероформ (висмута трибромфенолят), *Дерматол* (висмута галлат), *висмута нитрат основной* обладают антисептическими, вяжущими, противовоспалительными и подсушивающими свойствами, входят в состав различных лекарственных форм для наружного применения (мазей, линиментов, присыпок и т. п.), ректальных и вагинальных суппозиториев («Линимент бальзамический по Вишневскому», свечи «Анузол» и «Нео-Анузол» и др.). Применяются для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек (дерматитов, язв, эрозий, экзем, опрелостей, пролежней), инфицированных ран и ожогов, геморроя.

Антибактериальное и вяжущее действие соединений висмута широко используется в гастроэнтерологии, что подробно изложено в гл. 30 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения».

36.5. Альдегиды и спирты

Вещества этой группы обладают способностью дегидратировать (обезвоживать) микробные клетки, вызывать тем самым денатурацию белка и нуклеиновых кислот и вследствие этого — гибель микроорганизмов.

Раствор формальдегида (Формалин) содержит 37% формальдегида. Препарат оказывает сильное противомикробное действие как на вегетативные формы, так и на споры.

При местном действии на кожу формальдегид оказывает дубящий эффект, при этом уменьшается потоотделение. Раствор формальдегида применяют для дезинфекции инструментов (особенно термолабильных), предметов ухода за больными, белья, матрасов и т. п. Также его используют при повышенной потливости кожи. В составе различных растворов и мазей формалин применяют для профилактики грибковых поражений стоп.

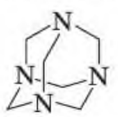
$$\mathrm{H}{-}\overset{\overset{\displaystyle \mathrm{O}}{\|}}{\mathrm{C}}{-}\mathrm{H}$$

Формальдегид

Препараты, в состав которых входят формальдегид и другие альдегиды (*цитраль*, *циминаль*), применяют при гнойных ранах, флегмонах, ожогах 1–2-й степени, трофических язвах, для спринцеваний в гинекологии, об-

работки половых органов с целью профилактики и лечения сифилиса, гонореи и трихомониаза.

Гексаметилентетрамин (Уротропин) является пролекарством. При распаде гексаметилентетрамина в организме (в кислой среде) высвобождается формальдегид, оказывающий антисептическое действие.



Гексаметилентетрамин

Применяют гексаметилентетрамин при инфекциях мочевыводящих путей, однако он может оказывать раздражающее действие на почки и мочевыводящие пути. Поэтому и в связи с наличием более эффективных средств в настоящее время препарат широкого применения не имеет.

Спирт этиловый обладает выраженным противомикробным действием. Этанол широко применяют для дезинфекции инструментов, обработки операционного поля и места инъекций, рук хирурга и персонала перед медицинскими манипуляциями, а также как наружное антисептичекое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Однако весьма своеобразна зависимость его бактерицидного эффекта от концентрации: в концентрациях, превышающих 76% (а именно в ней развивается максимальный бактерицидный эффект), антимикробное действие этанола снижается. Считается, что этиловый спирт в высокой концентрации, благодаря своему сильному вяжущему (дубящему) действию, мало проникает в субстрат, с которым он находится в контакте, и действует исключительно на поверхности. Поэтому чаще всего в качестве антисептического и дезинфицирующего средства используют 70% этиловый спирт.

$$CH_3CH_2OH$$

Спирт этиловый

Бактерицидность этилового спирта различна по отношению к разным микробам. Она зависит от условий среды: ослабляется в присутствии органических примесей; усиливается при повышении температуры; увлажнение предметов повышает надежность их дезинфекции, но чрезмерная их влажность снижает концентрацию этанола и, следовательно, его бактерицидность. Недостатками этилового спирта являются также отсутствие спороцидного эффекта и быстрое снижение концентрации за счет выпаривания. Антимикробное действие этилового спирта значительно усиливается при применении его в сочетании с другими противомикробными веществами, например фенолом, йодом, бриллиантовым зеленым, мылом, формальдегидом и т. п.

Влияние этилового спирта на ЦНС рассматривается в соответствующей главе данного учебника.

36.6. Соединения ароматического ряда (группа фенола и его производных)

Фенолы образуют комплексные соединения с полисахаридами клеточной стенки микроорганизмов, нарушая ее свойства.

Фенол (кислота карболовая) обладает сильным противомикробным действием в отношении вегетативных форм микроорганизмов, на споры влияет слабо.

Растворы фенола ранее широко применялись для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода, инструментов, белья и т. п. В настоящее время ввиду высокой токсичности и резкого запаха практически не используются.

OH

Фенол

Резорцин — двухатомный фенол, применяемый наружно при кожном зуде, экземе, сикозе, себорее, грибковых заболеваниях кожи, для прижигания кондилом. Также при угрях и веснушках, при алопеции — как раздражающее средство. Резорцин входит в состав комбинированного препарата Фукорцин, применяемого для лечения грибковых заболеваний, некоторых заболеваний кожи и как антисептическое средство. Резорцин применяют наружно в порошке, водных и спиртовых растворах (2–5%), мазях и пастах (5–10–20%).

HO OH

Резорцин

Резорцин по своим токсическим свойствам напоминает фенол. Он легко всасывается через кожу, и применение его на большой площади в высоких концентрациях может вызвать дерматит и интоксикацию с симптомами, сходными с симптомами отравления фенолом: головокружением, шумом в ушах, повышенным потоотделением, затруднением дыхания, ускорением пульса, судорогами, цианозом и т. д. Резорцин противопоказан маленьким детям.

При нанесении на светлые или седые волосы резорцин окрашивает их в красноватый или розовый цвет. Нанесение на кожу плохо очищенного резорцина может придать ей лиловый оттенок.

Фенолы и близкие к ним соединения содержатся в дегте березовом и ихтаммоле (Ихтиоле).

Деготь березовый — продукт перегонки коры березы. Он обладает антимикробным, инсектицидным и местнораздражающим действием. Деготь применяют при некоторых кожных заболеваниях: пиодермиях, нейродермитах, различных экземах, псориазе, грибковых заболеваниях кожи, чесотке, при нарушении процессов ороговевания и т. п. Как дезинфицирующее средство деготь применяют для санитарной обработки выгребных ям, дворов, обеззараживания выделений инфекционных больных, а также для дезинсекции, особенно в мазях против педикулеза. Деготь березовый является составной частью мази Вилькинсона и линимента бальзамического по Вишневскому.

Ихтаммол (Ихтиол) — битуминосульфонат аммония ($C_{28}H_{36}S_5O_6(NH_4)_2$), получаемый из смол, образующихся при газификации и полукоксовании

горючих сланцев, являющихся остатками первобытных рыб. Ихтиол обладает противомикробным, противовоспалительным, противозудным и некоторым обезболивающим действием, ускоряет рассасывание инфильтратов, способствует эпителизации и восстановлению тканей. Применяют местно в составе мазей, паст и водно-спиртовых растворов при некоторых кожных заболеваниях (фурункулезе, карбункулезе, угревой сыпи, ожогах, рожистом воспалении и т. п.). В виде суппозиториев используют при воспалительных заболеваниях органов малого таза и прямой кишки (параметрите, метрите, сальпингите, оофорите, простатите, геморрое и т. п.).

36.7. Красители

Эта группа занимает промежуточное положение между антисептическими и химиотерапевтическими средствами, потому что красители действуют преимущественно на грамположительные бактерии, а также отличаются низкой токсичностью для человека. Их антимикробное действие связано с блокированием фосфорнокислых групп нуклеопротеидов микроорганизмов. Наличие белка в среде (гной, кровь, выделения и т. п.) снижает противомикробную эффективность красителей.

Красители классифицируют по химической структуре:

1. Производное трифенилметана — бриллиантовый зеленый.
2. Производное фенотиазина — метиленовый синий.
3. Производное акридина — этакридина лактат.

Бриллиантовый зеленый — наиболее активный антисептик из группы красителей. Он проявляет антибактериальные свойства по отношению к грамположительным бактериям (в том числе золотистому стафилококку, дифтерийной палочке и т. д.), оказывает противогрибковое действие.

H_3C, CH_2, $N{-}CH_2CH_3$, O, OH, +, ^{-}O, O, $N^{+}{-}CH_2CH_3$, CH_2, H_3C

Бриллиантовый зеленый

Водные и спиртовые растворы бриллиантового зеленого применяют для обработки ран, ссадин, царапин и пр. В дерматологии его используют при лечении пиодермий, рожистых воспалений, фолликулитов, а также при мейбомите (ячмене), блефарите (инфекционное воспаление век).

Метиленовый синий применяют наружно при пиодермии, ожогах, фолликулитах, других кожных заболеваниях, а также для промывания полостей при уретрите и цистите. При инфекциях мочевыводящих путей метиленовый синий можно применять внутрь.

Метиленовый синий

Метиленовый синий обладает окислительно-восстановительными свойствами и может играть роль акцептора и донатора ионов водорода в организме. На этом основано его применение в качестве антидота при отравлениях цианидами, монооксидом углерода, сероводородом и т. п. В этом случае раствор метиленового синего вводят в/в.

Этакридина лактат (риванол) используется в качестве противомикробного средства главным образом при инфекциях, вызванных стрептококками.

Этакридина лактат

Применяют в виде спиртовых растворов, присыпок, мазей и паст как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в хирургической, гинекологической, урологической, офтальмологической, дерматологической, отоларингологической практике. Положительным свойством риванола является его низкая токсичность и отсутствие раздражающего действия на ткани. Однако его не используют для промывания крупных полостей тела и при заболеваниях почек, сопровождающихся альбуминурией.

36.8. Детергенты

Детергенты — вещества, обладающие выраженной поверхностной активностью. При добавлении этих веществ к воде они изменяют ее поверхностное натяжение и тем самым способствуют очищению кожи и обрабатывае-

мых предметов от грязи, жира, микроорганизмов и т. д., то есть оказывают моющее действие.

Противомикробное действие этих соединений основано, с одной стороны, на их способности снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз (среда — оболочка микробной клетки), что приводит к нарушению транспорта ионов и веществ, необходимых для жизнедеятельности микробной клетки, с другой стороны — на снижении активности ряда связанных с клеточными мембранами ферментных систем микроорганизмов.

Различают анионные (*мыло зеленое*) и катионные (*церигель, роккал*) детергенты. Катионные детергенты, по сравнению с анионными, обладают более выраженными моющими и противомикробными свойствами.

В настоящее время для обработки раневых поверхностей, операционного поля, рук хирурга именно детергенты используются чаще других антисептиков.

К группе детергентов относятся и некоторые четвертичные аммониевые соединения. Антисептики на их основе в настоящее время нашли широко применение, поскольку обладают широким спектром антимикробного действия, низкой токсичностью и низким аллергизирующим действием, не раздражают кожу и слизистые оболочки.

Мирамистин относится к четвертичным аммониевым соединениям. Химическое название: бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат, обладает одновременным действием на бактерии, вирусы, грибы и простейшие, что отличает его от других препаратов группы антисептиков. Оказывает выраженное бактерицидное, фунгицидное действие, в том числе на дрожжевые и дрожжеподобные грибы, действует на вирусы (гриппа, герпеса, аденовирусы, ВИЧ и др.), некоторые виды простейших (акантамебы и др.). Повышает чувствительность бактерий к действию антибиотиков (синергизм действия).

Мирамистин

Мирамистин не проникает через кожу и слизистые оболочки.

Кроме противомикробного действия, мирамистин оказывает противовоспалительное действие, повышает местный иммунитет, усиливает процессы регенерации и эпителизации. Применяется для лечения инфекционно-воспалительных и гнойных заболеваний мягких тканей организма.

Декаметоксин в составе водных растворов, ушных и глазных капель, мазей, ингаляционных форм с лечебной и профилактической целью применяется при грибковых и бактериальных заболеваниях в дерматологии, оториноларингологии, стоматологии, офтальмологии, пульмонологии, гинекологии и урологии, проктологии, хирургии.

Декаметоксин
(декаметилендиметилментоксикарбонилметиламмония дихлорид)

Декаметоксин используют для обработки рук медицинского персонала и операционного поля, медицинского инструментария, шовного и хирургических материалов, для химической стерилизации и консервации костно-сухожильных трансплантатов и т. п.

Дегмин и *дегмицид* используют для обработки рук хирурга.

Недостатками этих средств являются низкая противовирусная активность и отсутствие спороцидного эффекта. Для расширения спектра действия к ним добавляют спирты, альдегиды и другие компоненты, воздействующие на вирусы, микобактерии туберкулеза, споры бактерий.

36.9. Производные нитрофурана

Антисептики, относящиеся к производным нитрофурана, характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно низкой токсичность для человека, поэтому многие препараты этой группы могут применяться не только как антисептики, но и как химиотерапевтические средства. Производные нитрофурана активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, трихомонад, лямблий. К ним медленно формируется устойчивость микроорганизмов. Наибольшее распространение в качестве антисептика из группы нитрофуранов получил препарат нитрофурал (Фурацилин).

Нитрофурал (Фурацилин) в виде водных и спиртовых растворов, в составе мазей, аэрозолей и глазных капель применяют для обработки ран, ожогов, пролежней, язв кожи, слизистых оболочек, промывания серозных и суставных полостей и т. п. Препарат не вызывает раздражения тканей.

Нитрофурал

Однако, несмотря на такое широкое применение Фурацилина, в последние годы высказываются достаточно обоснованные сомнения в его эффективности — узкая широта противомикробного действия даже приводит к тому, что он является прекрасной средой для размножения некоторых патогенных и условно-патогенных бактерий.

Фурагин, *фуразолин* и *нифуцин* лишены этого недостатка и с успехом применяются в качестве эффективных антисептиков для лечения гнойных ран, стоматитов, отитов, используются в виде спринцеваний и промываний.

36.10. Препараты растительного происхождения

Многие виды растительного сырья обладают антимикробными свойствами и издревле применяются для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. При изучении этих свойств лекарственных растений современными научными методами было выявлено, что их противомикробная активность связана с наличием в их составе ряда биологически активных веществ: фенолов, эфирных масел, органических кислот, антрахинонов, смол, дубильных веществ и т. п.

Выраженную антимикробную активность проявляют ромашка, календула, тимьян, зверобой, брусника, чистотел, все хвойные, эвкалипт и многие другие растения. На основе сырья из этих растений изготавливается множество препаратов для использования в качестве антисептических средств, к тому же ряд из них используется для приготовления различных экстемпоральных лекарственных форм в домашних условиях (настои, отвары и т. п.). К этой же группе относятся препараты из продуктов пчеловодства (прополис и апилак), а также сырья невыясненной природы — мумие.

Антисептические средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ: низкая токсичность и относительно малое число отрицательных побочных эффектов; сочетание антимикробного действия с противовоспалительным и ранозаживляющим; легкая доступность сырья порой даже в полевых условиях. К их недостаткам можно отнести сравнительно узкую широту и низкую эффективность антимикробного действия по сравнению с препаратами других групп, а также довольно высокую аллергенность.

Хлорофиллипт — препарат, содержащий смесь хлорофиллов из листьев эвкалипта. Применяется местно для лечения ожогов и трофических язв и внутрь при стафилококковых инфекциях кишечника.

Новоиманин — антибактериальный препарат из зверобоя продырявленного. Эффективен в основном против грамположительных микроорганизмов. Используется для лечения абсцессов, флегмон, инфицированных ран, ожогов, язв, воспалительных заболеваний дыхательных путей (ринитов, фарингитов, гайморитов) и даже пневмоний (в виде ингаляций).

Ротокан — водно-спиртовой экстракт из смеси лекарственного растительного сырья: цветков ромашки, цветков календулы и травы тысячелистника в соотношении 2 : 1 : 1. Применяется в качестве противомикробного, противовоспалительного, ранозаживляющего и спазмолитического средства при стоматологических (полоскания и аппликации) и гастроэнтерологических (внутрь и микроклизмы) заболеваниях.

В настоящее время наблюдается тенденция к комбинированию антимикробных средств. Их сочетанное применение и создание комплексных препаратов значительно повышает эффективность и снижает вред дезинфекционных и антисептических мероприятий. Следует отметить и повсеместное ограничение и даже полный отказ от применения токсичных средств и изыскание новых эффективных и безопасных антимикробных веществ.

ГЛАВА 37

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лечение химиотерапевтическими средствами инфекционных, паразитарных болезней и злокачественных новообразований обозначают термином «химиотерапия». Основоположником химиотерапии считается Пауль Эрлих (1854–1915) — немецкий врач, иммунолог, бактериолог, химик. Он ввел термин «химиотерапия» и обозначил его как «использование лекарственных веществ, поражающих паразита и не причиняющих вреда организму хозяина». В 1908 г. П. Эрлих становится лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине. Химиотерапия — это этиотропный метод лечения инфекционных заболеваний. В основе действия химиотерапевтических средств лежит принцип избирательного угнетения деления бактерий, вирусов, прионов, простейших, грибов, гельминтов и злокачественных трансформированных клеток без подавления пролиферации клеток макроорганизма.

При применении химиотерапевтических средств необходимо соблюдать ряд правил. Важнейшими принципами химиотерапии являются:

1. Определение возбудителя заболевания, его чувствительности к химиотерапевтическому средству и обязательное использование только того препарата, который обладает наиболее высокой активностью в отношении данного возбудителя.

2. Начинать лечение химиотерапевтическими средствами следует как можно раньше после возникновения первых симптомов заболевания, так как микробные клетки находятся в состоянии активного роста и являются наиболее чувствительными к действию препарата. Раннее начало лечения быстро купирует острые проявления болезни и ограничивает возможность распространения инфекции.

3. С целью обеспечения накопления химиотерапевтического средства в очаге локализации возбудителя заболевания и наибольшего их контакта необходимо правильно выбрать лекарственную форму, дозу и способ введения препарата.

4. Лечение начинают с ударных доз и продолжают поддерживающими терапевтическими дозами, неукоснительно соблюдая правильную схему дозирования препарата и интервал между его введениями. Оптимальная продолжительность лечения 7–10 дней. Курс лечения обязательно доводят до конца во избежание рецидива болезни или перехода ее в хроническое течение.

5. Целесообразно проводить в ряде случаев комбинированную химиотерапию, это повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность развития устойчивых форм микроорганизмов. Для профилактики рецидивов болезни и при необходимости проводят повторные курсы лечения.

Химиотерапевтические средства применяют при инфекционных заболеваниях, по спектру действия их классифицируют на следующие группы: антибиотики, синтетические химиотерапевтические средства, противовирусные, противотуберкулезные, противопротозойные, противогрибковые и противогельминтные.

37.1. Антибиотики

Антибиотики (др. греч. ἀντί — против + βίοσ — жизнь) — это вещества природного или полусинтетического происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность определенных инфекционных агентов или вызывающие их гибель (табл. 37.5).

В зависимости от источников получения антибиотики разделяют на две группы: природные (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами, и полусинтетические — получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков. В настоящее время некоторые антибиотики получают синтетическим путем.

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

1. β-Лактамные антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.
2. Аминогликозиды.
3. Тетрациклины.
4. Макролиды.
5. Линкозамиды.
6. Амфениколы.
7. Оксазолидиноны.
8. Полимиксины (циклические полипептиды).
9. Полиены (противогрибковые антибиотики).
10. Гликопептиды.
11. Рифамицины (противотуберкулезные антибиотики).
12. Антибиотики других групп.

Характер (тип) действия антибиотиков может быть бактерицидным (когда они вызывают гибель микроорганизмов) и бактериостатическим (приостанавливающим их рост и размножение) (табл. 37.1).

Таблица 37.1

Преимущественный характер антимикробного действия антибиотиков

Бактерицидный	Бактериостатический
β-Лактамные антибиотики Аминогликозиды Рифамицины Циклосерин Полимиксины Гликопептидные антибиотики Полиеновые антибиотики	Тетрациклины Макролиды Линкозамиды Амфениколы

Бактерицидный или бактериостатический тип действия антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия и концентрацией в тканях. Установлено, что противомикробное действие антибиотиков развивается (рис. 37.1) в результате нарушений:

- синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
- внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
- синтеза РНК в микроорганизмах.

При сопоставлении характера и механизма действия антибиотиков видно, что бактерицидный эффект оказывают преимущественно те антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. Бактериостатическое действие характерно для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка.

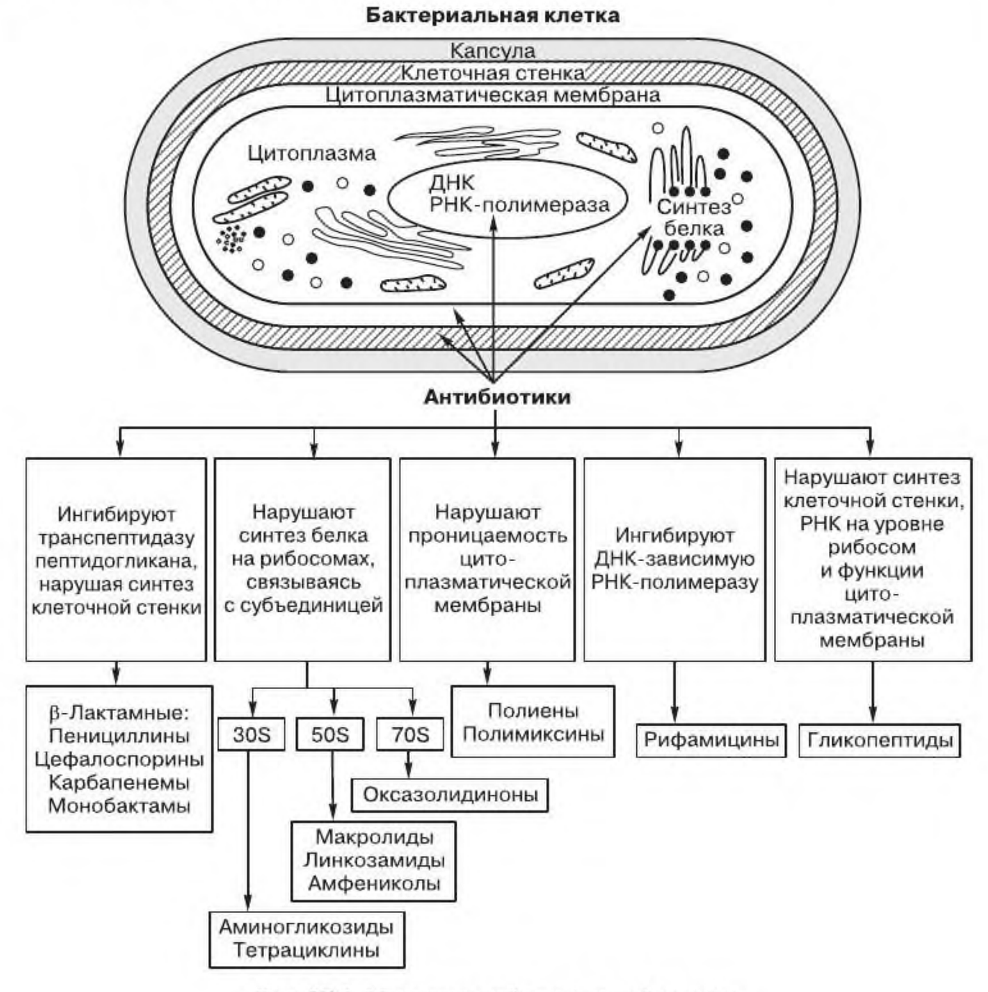


Рис. 37.1. Механизм действия антибиотиков

По спектру антимикробного действия антибиотики можно условно разделить на препараты широкого спектра действия — действующие на грамположительную и на грамотрицательную микрофлору (аминогликозиды, тетрациклины, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, макролиды) и препараты сравнительно узкого спектра действия — антибиотики, действующие преимущественно на грамположительную микрофлору (природные пенициллины), на грамотрицательную микрофлору (полимиксины).

Антибиотики обычно не воздействуют на вирусы, и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами, таких как грипп, гепатиты A, B, C, ветряная оспа, герпес, краснуха, корь и др.

По клиническому применению выделяют основные антибиотики (препараты выбора), с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание, и резервные (альтернативные препараты), которые применяют при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

В процессе применения антибиотиков к ним может развиться устойчивость (резистентность) микроорганизмов, то есть вырабатывается способность микроорганизмов размножаться в присутствии терапевтической дозы антибиотика. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. Природная устойчивость связана с отсутствием у микроорганизмов «мишени» для действия антибиотика или недоступности «мишени» вследствие низкой проницаемости клеточной стенки, а также ферментативной инактивации антибиотика. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при терапевтических концентрациях антибиотика, которые подавляют основную часть микробной популяции. Приобретенная устойчивость является либо результатом спонтанных мутаций в генотипе бактериальной клетки, либо связана с передачей плазмид от естественно устойчивых бактерий к чувствительным видам.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Активное выведение антибиотика из микробной клетки.
2. Модификация «мишени» действия антибиотика.
3. Энзиматическая инактивация антибиотика.
4. Нарушение проницаемости внешней оболочки микробной клетки.
5. Формирование метаболического «шунта».

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может иметь групповую специфичность, то есть не только к применяемому препарату, но и к другим препаратам из той же химической группы. Такая устойчивость называется «перекрестной». При наличии у бактерий любой устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Соблюдение принципов химиотерапии позволяет уменьшить вероятность возникновения резистентности микроорганизмов.

Несмотря на то, что антибиотики характеризуются высокой избирательностью действия, они оказывают целый ряд побочных эффектов аллергической и неаллергической природы[1].

[1] Подробно побочные эффекты рассматриваются отдельно для каждой группы антибиотиков.

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

β-Лактамные антибиотики — это лекарственные средства, имеющие в составе молекулы β-лактамное циклическое кольцо: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

β-Лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β-лактамного цикла бактериальными ферментами (β-лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

Все β-лактамные антибиотики обладают бактерицидным эффектом, в основе которого лежит угнетение ими синтеза клеточной стенки бактерий. Антибиотики этой группы нарушают синтез пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Пептидогликан состоит из полисахаридов и полипептидов.

N
O

Лактамное кольцо

В состав полисахаридов входят аминосахара — N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота. С аминосахарами связаны короткие пептидные цепи. Окончательную жесткость клеточной стенке придают поперечные пептидные цепочки, состоящие из пяти остатков глицина (пентаглициновые мостики). Синтез пептидогликана протекает в три стадии: 1) в цитоплазме синтезируются предшественники пептидогликана (ацетилмурамилпентапептид и ацетилглюкозамин), которые переносятся через цитоплазматическую мембрану с участием липидного транспортера, ингибируемого бацитрацином; 2) предшественники пептидогликана включаются в растущую полимерную цепь; 3) происходит образование поперечных связей между двумя соседними цепями в результате реакции транспептидирования, катализируемой ферментом — транспептидазой пептидогликана. Процесс расщепления пептидогликана катализирует фермент муреингидролазу, активность которого в нормальных условиях сдерживается эндогенным ингибитором.

Механизм действия β-лактамных антибиотиков заключается в нарушении синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Антибиотики ингибируют транспептидазы (ферменты, участвующие в синтезе пептидогликана) и эндогенный ингибитор (активирующий муреингидролазы). Это приводит к нарушению образования пептидогликана и его расщеплению. Бактерии, лишенные наружной мембраны клеточной стенки, не способны к нормальной жизнедеятельности и делению, подвергаются лизису и погибают.

β-Лактамные антибиотики малотоксичны для макроорганизма, так как мембраны клеток человека не содержат пептидогликана. Антибиотики этой группы эффективны преимущественно в отношении делящихся, а не «покоящихся» клеток, поскольку в клетках, находящихся в стадии активного роста, синтез пептидогликана происходит наиболее интенсивно.

37.1.1. Пенициллины

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец: четырехчленного — β-лактамного (A) и пятичленного — тиазолидинового (B). Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК. Все пенициллины по способу получения можно разделить на природные и полусинтетические.

R—NH A B S CH_3 CH_3 N O C O O—

Общая структурная формула пенициллинов

Природные пенициллины. Природные пенициллины продуцируются различными видами плесневого гриба *Penicillium*.

Спектр действия природных пенициллинов включает преимущественно грамположительные микроорганизмы: грамположительные кокки (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные кокки (менингококки и гонококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы, листерии), спирохеты (бледная трепонема, лептоспиры, боррелии), анаэробы (клостридии), актиномицеты.

Природные пенициллины применяют при тонзиллофарингите (ангине), скарлатине, бактериальном эндокардите, пневмонии, дифтерии, менингите[1], гнойных инфекциях, газовой гангрене и актиномикозе. Препараты этой группы являются средствами выбора для лечения сифилиса и профилактики сезонных обострений ревматизма.

Все природные пенициллины разрушаются β-лактамазами, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, так как в большинстве случаев стафилококки вырабатывают эти ферменты.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Препараты для парентерального введения:

— Короткого действия, кислотонеустойчивые ($T_{1/2}$ 30–40 мин): бензилпенициллина натриевая и калиевая соли

— Длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч): бензилпенициллина новокаиновая соль (Прокаин-Бензилпенициллин), бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1)

Препараты для энтерального введения:

— Кислотоустойчивый пенициллин ($T_{1/2}$ 30–60 мин): феноксиметилпенициллин (Оспен)

[1] В обычных условиях препараты бензилпенициллина плохо проникают через ГЭБ. При менингите проницаемость ГЭБ резко возрастает.

Бензилпенициллина натриевая и *калиевая соли* являются хорошо растворимыми препаратами бензилпенициллина. Быстро всасываются в системный кровоток и создают высокие концентрации в плазме крови, что позволяет их применять при острых, тяжело протекающих инфекционных процессах. При внутримышечном введении препараты накапливаются в крови в максимальных концентрациях через 30–60 мин и практически полностью выводятся из организма через 3–4 ч, поэтому внутримышечные инъекции препаратов необходимо производить через каждые 3–4 ч. При тяжелых септических состояниях растворы препаратов вводят в/в. Бензилпенициллина натриевую соль вводят также под оболочки мозга (эндолюмбально) при менингитах и в полости тела — плевральную, брюшную, суставные при плевритах, перитонитах и артритах. Подкожно применяют препараты для обкалывания инфильтратов. Бензилпенициллина калиевую соль нельзя вводить эндолюмбально и в/в, так как освобождающиеся из препарата ионы калия могут вызвать судороги и угнетение сердечной деятельности.

Необходимость частых инъекций натриевой и калиевой солей бензилпенициллина послужила поводом для создания длительно действующих препаратов бензилпенициллина (депо-пенициллинов). Вследствие плохой растворимости в воде эти препараты образуют с водой суспензии и вводятся только в/м. Депо-пенициллины медленно всасываются с места введения и не создают высоких концентраций в плазме крови.

К пролонгированным пенициллинам относятся *бензилпенициллина новокаиновая соль* (Прокаин-бензилпенициллин), которая действует 12–18 ч, *бензатина бензилпенициллин* (Бициллин-1), действующий 7–10 дней.

Феноксиметилпенициллин (Оспен, Пенициллин Фау) по химическому строению отличается от бензилпенициллина наличием в молекуле феноксиметильной группы, придающей ему устойчивость в кислой среде желудка. В крови не создает высоких концентраций. Препарат назначают внутрь 4 раза в сутки для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций.

Феноксиметилпенициллин

Природные пенициллины имеют ряд недостатков, главными из которых являются следующие: разрушение пенициллиназой, неустойчивость в кислой среде желудка (кроме феноксиметилпенициллина) и относительно узкий спектр действия, в основном на грамположительные микроорганизмы.

Полусинтетические пенициллины. В процессе поиска более совершенных антибиотиков группы пенициллина на основе 6-АПК были получены полусинтетические препараты. Химические модификации 6-АПК

проводились за счет присоединения различных радикалов к аминогруппе. Основные отличия полусинтетических пенициллинов от природных касаются кислотоустойчивости, устойчивости к пенициллиназе и спектра действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Препараты узкого спектра действия, устойчивые к действию пенициллиназы:

— Изоксазолилпенициллины (антистафилококковые)

1-е поколение: оксациллин

2-е поколение: диклоксациллин (Клоцил), флуклоксациллин (Флуклокс)

Препараты широкого спектра действия, не устойчивые к действию пенициллиназы:

— Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин (Флемоксин Солютаб)

Препараты широкого спектра действия (антисинегнойные):

— Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин

— Уреидопенициллины: азлоциллин (Секуропен), пиперациллин, мезлоциллин

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы, отличаются от препаратов бензилпенициллина тем, что они эффективны при инфекциях, вызываемых пенициллиназообразующими стафилококками, поэтому препараты этой группы получили название «антистафилококковые» пенициллины. Основным показанием к их применению является стафилококковая инфекция, устойчивая к препаратам бензилпенициллина.

Оксациллин устойчив в кислой среде желудка, но всасывается из ЖКТ всего на 20–30%. Значительная часть связывается с белками крови. Через ГЭБ не проникает. Препарат применяется внутрь, в/м и в/в.

O, C, NH, S, CH_3, CH_3, N, O, N, O, CH_3, O, C, O, ONa, $\cdot H_2O$

Оксациллин

Аминопенициллины отличаются от препаратов бензилпенициллина более широким спектром действия, а также кислотоустойчивостью. Спектр действия аминопенициллинов включает как грамположительные микроорганизмы, так и грамотрицательные (сальмонеллы, шигеллы, кишечную палочку, некоторые штаммы протея, гемофильную палочку). Препараты этой группы не действуют на синегнойную палочку и пенициллиназообразующие стафилококки. Аминопенициллины применяют при острых бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, бактериальном

менингите, кишечных инфекциях, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка.

Ампициллин (Росциллин) из ЖКТ всасывается неполно (30–40%). В плазме крови незначительно связывается с белками (15–20%). Плохо проникает через ГЭБ. Из организма выводится с мочой и желчью, где создаются высокие концентрации препарата. Препарат вводят внутрь и в/в.

Ампициллин

Амоксициллин (Флемоксин Солютаб) является производным ампициллина, обладающим при приеме внутрь значительно лучшей фармакокинетикой. Хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность 90–95%) и создает более высокие концентрации в плазме крови. Применяется только внутрь.

Антибиотики Солютаб в форме диспергируемых таблеток имеют ряд преимуществ: распадаются на гранулы только под воздействием жидкости (воды), снижают риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и обеспечивают концентрации активного вещества в крови, которые сопоставимы с концентрацией при введении инъекционных форм.

Главным достоинством карбокси- и уреидопенициллинов является активность в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), в связи с чем эти пенициллины называются «антисинегнойными». *Карбенициллин* (Геопен, Пиопен) разрушается в ЖКТ, поэтому вводится в/м и в/в. Через ГЭБ не проникает. Около 50% препарата связывается с белками плазмы крови. Выводится преимущественно почками. *Тикарциллин* активнее карбенициллина, особенно по влиянию на синегнойную палочку. Уреидопенициллины в 4–8 раз превосходят карбоксипенициллины по активности в отношении синегнойной палочки. Однако тикарциллин зарегистрирован как ЛС только в комбинации с клавулановой кислотой под торговым наименованием *«Тиментин»*. Вводятся парентерально. Основным показанием для использования препаратов этой группы являются инфекции, вызванные синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (сепсис, раневые инфекции, пневмонии и др.).

Комбинированные пенициллины. В медицинской практике применение комбинированных препаратов пенициллинового ряда позволяет скорректировать различия в скорости наступления антибактериального эффекта, его активности и продолжительности действия, а также способности накапливаться в органах и тканях и подвергаться энзиматическому распаду.

КЛАССИФИКАЦИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Повышающие устойчивость к пенициллиназам и расширяющие спектр активности:

— ампициллина 1 часть + оксациллина 1 часть (Ампиокс)

— ампициллина 2 части + оксациллина 1 часть (Ампиокс-натрий)

Пролонгированного действия:

— бензилпенициллина калиевая соль 1 часть + бензилпенициллин прокаин 1 часть + бензилпенициллин бензатин 1 часть (Бициллин-3)

— бензилпенициллин прокаин 1 часть + бензилпенициллин бензатин 4 части (Бициллин-5)

Ингибиторозащищенные пенициллины:

— амоксициллин + клавуланат (Амоксиклав, Аугментин, Флемоклав Солютаб)

— амоксициллин + сульбактам (Трифамокс ИБЛ)

— ампициллин + сульбактам (Сультасин, Уназин)

— пиперациллин + тазобактам (Тазоцин)

— тикарциллин + клавулановая кислота (Тиментин)

Ампиокс содержит разные соли ампициллина и оксациллина, смесь в соотношении 1 : 1 — ампициллина тригидрата + оксациллина натриевая соль и *Ампиокс-натрий* (смесь натриевых солей ампициллина + оксациллина в соотношении 2 : 1), который легко растворим в воде. Эти препараты сочетают широкий спектр действия и устойчивость к пенициллиназе. Их применяют при тяжело протекающих инфекционных процессах (сепсисе, эндокардите, послеродовой инфекции и др.), при неустановленной антибиотикограмме и невыделенном возбудителе, а также при смешанной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Ампиокс применяют внутрь, а Ампиокс-натрий вводят в/м и в/в.

Для обеспечения постепенного всасывания бензилпенициллинов, создания в крови высокой концентрации антибиотика и длительного нахождения препарата в организме (до 4 недель) были созданы препараты пролонгированного действия *Бициллин-3* и *Бициллин-5*, которые вводят только в/м. Внутривенное и эндолюмбальное введение не допускается. Применяют при тех же инфекциях, что и длительно действующие бензилпенициллины.

Ингибиторозащищенные пенициллины. В связи с тем, что многие пенициллины разрушаются бактериальными β-лактамазами (пенициллиназами), происходит значительное снижение их клинической эффективности. Поэтому были получены соединения, необратимо ингибирующие плазмидные и некоторые хромосомные бактериальные β-лактамазы и защищающие пенициллины от гидролиза. К таким соединениям относятся клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин + один из ингибиторов β-лактамаз. Такие препараты получили название ингибиторозащищенных пенициллинов. В отличие от монопрепаратов, ингибиторозащищенные пенициллины действуют на пенициллиназообразую-

щие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы, а также эффективны в отношении бактероидов. Они нашли широкое применение при бактериальных инфекциях дыхательных путей (бронхите, пневмонии, абсцессе легкого), мочеполовой системы и органов малого таза, кожи и мягких тканей, ЛОР-органов; послеоперационных инфекциях и др.

Все препараты группы пенициллина малотоксичны и обладают большой широтой терапевтического действия. Однако они относительно часто вызывают аллергические реакции, которые могут проявляться в виде крапивницы, кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма и анафилактического шока. Аллергические реакции могут возникать при любом пути введения препарата, но наиболее часто наблюдаются при парентеральном введении. Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов и введении антигистаминных средств или глюкокортикостероидов. При анафилактическом шоке в/в вводят адреналин и глюкокортикостероиды.

Кроме того, пенициллины вызывают некоторые побочные эффекты неаллергической природы. К ним относятся диспептические расстройства, раздражающее действие. При приеме внутрь они могут вызвать тошноту, воспаление слизистой оболочки языка и ротовой полости. При внутримышечном введении могут развиться болезненность и инфильтраты, а внутривенном — флебиты и тромбофлебиты.

В связи с тем, что пенициллины используют с 1940 г., микроорганизмы постоянно приобретают новые способы защиты, и вырабатывается резистентность к старым и новым поколениям этих препаратов. Это основная причина, приводящая к утрате чувствительности микробов к данным антибиотикам. Устойчивость к пенициллинам широко распространяется среди стафилококков, часто встречается среди гонококков и энтерококков. Больные с сенсибилизацией к одному из пенициллинов могут быть сенсибилизированы не только к другим пенициллинам, но и к цефалоспоринам (перекрестная чувствительность).

37.1.2. Цефалоспорины

К цефалоспоринам относится группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в своей основе 7-аминоцефалоспорановую кислоту (7-АЦК).

По химическому строению основа антибиотиков, производных 7-АЦК, имеет сходство с 6-АПК. Однако имеются и существенные различия: структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов — дигидротиазиновое.

7-АЦК *6-АПК*

Имеющиеся черты структурного сходства цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм и тип антибактериального действия, высокую активность и эффективность, низкую токсичность для макроорганизма, а также перекрестные аллергические реакции с пенициллинами. Важными отличительными особенностями цефалоспоринов являются их устойчивость к пенициллиназе и широкий спектр антимикробного действия.

Цефалоспорины принято классифицировать по поколениям, внутри которых выделяют препараты для парентерального и энтерального введения (табл. 37.2).

Таблица 37.2

Классификация цефалоспоринов

Поколения цефалоспоринов	Путь введения	
	Парентеральный (в/в, в/м)	**Внутрь (перорально)**
1-е	Цефалотин (Кефлин) Цефазолин (Оризолин, Кефзол)	Цефалексин (Экоцефрон)
2-е	Цефамандол (Цефат) Цефуроксим (Зинацеф)	Цефуроксим аксетил (Зиннат)
3-е	Цефотаксим (Клафоран) Цефтазидим (Фортум) Цефоперазон (Цефобид) Цефтриаксон (Роцефин)	Цефтибутен (Цедекс) Цефиксим (Супракс)
4-е	Цефепим (Максипим) Цефпиром (Кейтен, Цефанорм)	—

Цефалоспорины 1-го поколения. Цефалоспорины 1-го поколения обладают широким спектром действия с преимущественным влиянием на грамположительную флору (стафилококки, стрептококки, пневмококки). По спектру и силе действия сопоставимы с аминопенициллинами. Основной особенностью препаратов этого поколения является их высокая антистафилококковая активность, в том числе в отношении β-лактамазообразующих штаммов. Действие цефалоспоринов 1-го поколения ограничено на некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную палочку, протей, клостридии, клебсиеллы и гонококки), так как препараты разрушаются β-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов. К препаратам 1-го поколения первично резистентны синегнойная палочка, листерии, энтерококки и бактероиды. Активность в отношении сальмонелл, шигелл не имеет клинического значения. Препараты не действуют на риккетсии, грибы и простейшие.

Цефалоспорины 1-го поколения применяют при тонзиллофарингите, стрептококковом фарингите, внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, инфекционных заболеваниях кожи и мягких тканей, а также для профилактики послеоперационных осложнений. Антибиотики этой группы неэффективны при синуситах, среднем отите и при обострении хронической обструктивной болезни легких. Антибактериальная актив-

ность цефалоспоринов 1-го поколения, вводимых внутрь и парентерально, практически одинакова, но наиболее активен цефазолин.

Цефазолин (Оризолин, Кефзол) при парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, но плохо через ГЭБ. Создает высокие концентрации в плазме крови. Выделяется почками в неизмененном виде.

Цефалексин (Кефлекс, Экоцефрон) по спектру активности близок к цефазолину, но менее активен в отношении грамотрицательных бактерий. Хорошо всасывается из ЖКТ, но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Терапевтическая концентрация в крови после однократного введения сохраняется в течение 4–6 ч.

Цефалоспорины 2-го поколения. Цефалоспорины 2-го поколения отличаются от препаратов 1-го поколения более высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, протея, сальмонелл, шигелл). Препараты этого поколения более устойчивы к действию β-лактамаз грамотрицательных бактерий. Как и цефалоспорины 1-го поколения, не действуют на синегнойную палочку. Пероральные и парентеральные цефалоспорины 2-го поколения по уровню антимикробной активности существенно не различаются.

Цефалоспорины 2-го поколения применяют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии.

Цефуроксим натрия (Зинацеф) при парентеральном введении хорошо проникает во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ. Выводится преимущественно почками.

Цефуроксим-аксетил (Зиннат) — производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

Цефаклор — хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ не проходит. Выводится с мочой.

Цефалоспорины 3-го поколения. Цефалоспорины 3-го поколения отличаются высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины 3-го поколения уступают препаратам 1–2-го поколений. Все цефалоспорины этого поколения устойчивы к действию β-лактамаз грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к назначению цефалоспоринов 3-го поколения включают инфекции разной локализации: верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, кишечные инфекции, сепсис, гонорею, менингит.

Цефотаксим (Клафоран) — основной представитель цефалоспоринов 3-го поколения для парентерального введения. Препарат хорошо проникает в различные ткани и проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени.

Выделяется через почки. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Препарат хорошо переносится больными, аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

Цефтриаксон (Роцефин) по спектру активности сходен с цефотаксимом, но имеет более длительный $T_{1/2}$ (6–8,5 ч). Связывается на 83–96% с белками плазмы, не метаболизируется в организме, примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде, не выводится при диализе.

Цефтазидим (Фортум) и *цефоперазон* (Цефобид) отличаются высокой активностью в отношении синегнойной палочки, поэтому применяются преимущественно при инфекциях, вызванных этим возбудителем. Обладают антипсевдомонадной активностью. Высокие концентрации достигаются в кишечнике, брюшной полости, желчи; 90% введенной дозы цефтазидима выводится с мочой, а цефоперазон — преимущественно билиарной экскрецией.

К ***ингибиторозащищенным цефалоспоринам*** относится комбинация цефоперазон + сульбактам (Сульперацеф, Сульцеф), обладающая более широкой активностью из-за уменьшения частоты устойчивости к ней грамотрицательных микроорганизмов.

Цефтибутен (Цедекс) вводится только внутрь, применяется при инфекциях верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, скарлатина, острый синусит, средний отит). Препарат высокоустойчив к плазмидным пенициллиназам и неактивен в отношении стафилококков, энтерококков. Выводится в основном в неизмененном виде с мочой.

Цефалоспорины 4-го поколения. Цефалоспорины 4-го поколения обладают более широким спектром антимикробного действия по сравнению с препаратами 3-го поколения. Более эффективны в отношении грамположительных кокков. Для них характерна более высокая устойчивость к действию β-лактамаз. Применяются цефалоспорины 4-го поколения при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, а также для лечения инфекций у пациентов с иммунодефицитом.

Цефепим (Максипим) и *Цефпиром* (Кейтен) при парентеральном введении хорошо проникают во многие органы и ткани, через ГЭБ. Выводятся преимущественно в неизмененном виде через почки.

При применении цефалоспоринов всех поколений возможно развитие аллергических реакций (крапивница, лихорадка, сывороточная болезнь, анафилактический шок). Больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, не следует назначать цефалоспорины. Из неаллергических осложнений возможно нарушение функции почек, что наиболее характерно для цефалоспоринов 1-го поколения. В редких случаях цефалоспорины вызывают лейкопению. Для ряда цефалоспоринов, имеющих в структуре 4-метилтиотетразольное кольцо (цефоперазон и др.), характерно тетурамоподобное действие. При приеме пероральных цефалоспоринов могут возникать диспептические явления. При внутримышечном введении цефалоспоринов иногда возникают инфильтраты, а при внутривенном — флебиты. При приеме цефалоспоринов следует учитывать возможность развития суперинфекции.

37.1.3. Карбапенемы

Карбапенемы характеризуются более высокой устойчивостью к действию β-лактамаз и обладают широким спектром антибактериального действия, высокоактивны в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов.

Являются резервными антибиотиками и применяются при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Карбапенемы нельзя применять с другими β-лактамами ввиду их антагонизма, их нельзя смешивать в одном шприце или инфузионной системе. К группе карбапенемов относятся имипенем, тиенам, меропенем.

HO, CH₃, C, H, H, S–(CH₂)₂—NH–CH═NH, N, O, C, O, OH

Имипенем

Имипенем является производным тиенамицина, продуцируемого *Streptomyces cattleya*. Для медицинского применения выпускается комбинированный препарат *Тиенам*, содержащий имипенем в сочетании со специфическим ингибитором дегидропептидазы I почечных канальцев — циластатином в соотношении 1 : 1. Такое сочетание тормозит метаболизм имипенема в почках и значительно повышает концентрацию неизмененного антибиотика в почках и мочевыводящих путях. Тиенам вводится в/в. Хорошо проникает во многие органы и ткани, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. $T_{1/2}$ составляет 1 ч. При применении препарата возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, судороги.

Меропенем (Меронем) в отличие от имипенема не разрушается дегидропептидазой I почечных канальцев, менее нефротоксичен. Препарат хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в том числе в спинномозговую жидкость больных бактериальным менингитом. Показан при менингите и бактериальных инфекциях у пациентов с нейтропенией.

37.1.4. Монобактамы

В медицинской практике применяется один антибиотик — *азтреонам*. Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β-лактамазам, продуцируемым грамотрицательной флорой, однако разрушается β-лактамазами грамположительных микроорганизмов и бактероидов.

Препарат проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протея, клебсиелл и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактероиды и анаэробы.

Азтреонам является препаратом резерва и применяется при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, сепсисе при неэффективности других антибактериальных средств. Вводят препарат в/м или в/в. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль.

Азтреонам

37.1.5. Аминогликозиды

В основе молекул аминогликозидов лежит циклический спирт — аминоциклитол, к которому присоединены аминосахара. Группа аминогликозидов представлена природными и полусинтетическими препаратами.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ ПО ПОКОЛЕНИЯМ

Аминогликозиды 1-го поколения: стрептомицин, неомицин (Колимицина сульфат), канамицин

Аминогликозиды 2-го поколения: гентамицин (Гарамицин), тобрамицин (Тоби, Тобрекс)

Аминогликозиды 3-го поколения: амикацин (Хемацин)

Все аминогликозиды близки по своим свойствам и различаются главным образом по активности, спектру действия, выраженности побочных эффектов и устойчивости к ним микроорганизмов.

Механизм действия аминогликозидов. Нарушают синтез белка в микробной клетке, связываются с 30S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, что нарушает движение рибосомы по нити матричной РНК. Аминогликозиды также нарушают процессы считывания кода мРНК, что приводит к синтезу функционально неактивных белков. Нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов. Оказывают бактерицидный тип действия, широкий спектр антибактериального действия с преимущественным влиянием на грамотрицательную микрофлору, потенцируют антибактериальное действие пенициллинов и цефалоспоринов.

Высокая токсичность для человека выражается в специфическом повреждении почек (нефротоксичность), слухового (ототоксичность) и вестибулярного аппаратов (вестибулотоксичность), в угнетении нервно-мышечной передачи, проявляющемся ослаблением дыхания, снижением

мышечного тонуса и двигательной функции. Аминогликозиды противопоказаны при заболеваниях почек и слухового нерва, беременности, миастении.

Фармакокинетические свойства у аминогликозидов сходны, они практически не всасываются из ЖКТ (высокополярны), плохо проходят через ГЭБ, практически не метаболизируются и выводятся почками в неизмененном виде, создавая в моче высокие концентрации.

Спектр действия аминогликозидов включает многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы: стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, протей, энтеробактерии, синегнойную палочку. Аминогликозиды 1-го поколения оказывают угнетающее влияние на микобактерии туберкулеза, возбудителей туляремии и чумы. К аминогликозидам не чувствительны анаэробы, спирохеты и простейшие.

Применяют аминогликозиды при инфекциях различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, синегнойной инфекции, а также при туберкулезе, чуме, туляремии, бруцеллезе.

Аминогликозиды 1-го поколения в настоящее время применяют ограниченно в связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры и высокой токсичностью.

Стрептомицин применяют для лечения туберкулеза и терапии ряда особо опасных инфекций (чумы, туляремии (в комбинации с тетрациклином), бруцеллеза). Вводят препарат чаще всего в/м, а также в полости тела. Оказывает выраженное ототоксическое действие.

Неомицин является наиболее ототоксичным аминогликозидом. Применяется внутрь для санации кишечника при подготовке к операциям на ЖКТ (неомицин не всасывается в кишечнике) и местно для лечения гнойных поражений кожи (пиодермии, инфицированных экзем и др.). Наружно неомицин иногда используют с глюкокортикостероидами (входит в состав комбинированных мазей Локакартен-Н, Синалар-Н и др.). Для парентерального введения препарат не используют в связи с высокой токсичностью.

Аминогликозиды 2-го поколения высоко активны в отношении синегнойной палочки и ряда других микроорганизмов, устойчивых к препаратам 1-го поколения и антибиотикам других групп. К препаратам этого поколения медленнее развивается устойчивость. *Тобрамицин* и *сизомицин* аналогичны по своим свойствам гентамицину.

Гентамицин — основной представитель аминогликозидов 2-го поколения. Препарат применяется главным образом при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей и др.), вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Вводят препарат в/м и в/в. Гентамицин используют также местно при лечении инфицированных ран и ожогов. Препарат не действует на микобактерии, поэтому его не применяют для лечения туберкулеза. При применении гентамицина возникают типичные побочные эффекты: нефротоксичность — нарушение функции почек (олигурия, протеинурия,

микрогематурия), реже ототоксичность (кохлео- и вестибулотоксичность), нарушение нервно-мышечной проводимости и аллергические реакции.

К аминогликозидам 3-го поколения относится *амикацин*. В отличие от гентамицина, амикацин действует на многие штаммы грамотрицательных бактерий, резистентных к аминогликозидам 2-го поколения, поскольку он не инактивируется бактериальными ферментами. Применяется препарат для лечения наиболее тяжелых инфекций, вызванных множественно устойчивой микрофлорой. Вводится в/м и в/в. При парентеральном применении аминогликозидов необходим систематический контроль функции почек, состояния слуха и вестибулярной системы. Противопоказанием служит беременность и кормление грудью.

37.1.6. Тетрациклины

К группе тетрациклинов относят природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют четыре конденсированных шестичленных кольца.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕТРАЦИКЛИНОВ ПО СПОСОБУ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Природные тетрациклины: тетрациклин, окситетрациклин (Геомицин)

Полусинтетические тетрациклины: доксициклин (Вибрамицин, Юнидокс Солютаб)

Механизм действия тетрациклинов. Ингибируют синтез микробных белков на уровне рибосом, связываются с 30S-субъединицей бактериальных рибосом и приостанавливают процесс удлинения полипептидной цепи.

Оказывают широкий спектр противомикробного бактериостатического действия. Тетрациклины наиболее активны в отношении размножающихся микроорганизмов, высока активность в отношении внутриклеточных микроорганизмов. Большая липофильность обеспечивает препаратам высокую степень всасывания из ЖКТ, способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях. Способны связываться с двухвалентными ионами (железа, кальция, магния, цинка) в хелатные комплексы.

Длительность антибактериального действия препаратов данной группы неодинакова. По этому признаку среди них следует различать тетрациклины короткого действия (6–8 ч) — тетрациклин и длительного действия (12–24 ч) — доксициклин.

Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой). Препараты короткого действия назначают 4 раза в сутки до еды, так как пища в 2 раза уменьшает их биодоступность. При применении препаратов длительного действия биодоступность не изменяется, вводят 1–2 раза в сутки. Кроме того, при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний растворимые соли тетрациклинов вводят парентерально (в/м, в/в, в полости тела).

Тетрациклин

Доксициклин (Юнидокс Солютаб) — длительно действующий тетрациклин широкого спектра действия. Выпускается в форме диспергируемых таблеток, полностью всасывается (абсорбция 100%). После приема препарата внутрь через 2 ч в крови создается такая концентрация активного вещества, которая сопоставима с инъекционными формами. Применяется при инфекциях дыхательных путей, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, инфекционных заболеваниях глаз и других инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины применяются при многих инфекционных заболеваниях. В первую очередь тетрациклины показаны при бруцеллезе, риккетсиозах (сыпной тиф, Ку-лихорадка и др.), чуме, холере, туляремии. Тетрациклины назначают при заболеваниях, вызываемых кишечной палочкой (перитонитах, холециститах и др.), дизентерийной палочкой (бациллярной дизентерии), спирохетами (сифилисе), хламидиями (трахоме, орнитозе, мочеполовом хламидиозе и др.), микоплазмами (микоплазменной пневмонии). Тетрациклины также используют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выпускается антибактериальный аэрозоль с противовоспалительной активностью для наружного применения тетрациклин + триамцинолон под торговым названием *Полькортолон ТС*. Препарат применяют при осложненной вторичной бактериальной инфекции, инфекционных заболеваниях кожи, импетиго, фурункулезе, фолликулите, атопическом дерматите, экземе, крапивнице и др.

Широкое применение тетрациклинов в медицинской практике привело к появлению большого количества резистентных к этим антибиотикам штаммов стафилококков, энтерококков, стафилококков и пневмококков. При этом вырабатывается перекрестная устойчивость по отношению ко всем препаратам тетрациклинового ряда.

При применении тетрациклинов нередко возникают побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Наиболее частыми проявлениями аллергических реакций являются кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникать отек Квинке и анафилактический шок. Из побочных эффектов неаллергической природы следует отметить раздражающее действие на слизистые оболочки пищеварительного тракта (тошноту, рвоту, боли в животе, метеоризм, поносы) при пероральном применении, а при внутривенном введении — на стенку вены с образованием

тромбофлебитов. Тетрациклины оказывают гепатотоксическое действие, особенно выраженное при нарушении функций печени. Тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи с чем нарушается образование скелета, происходит окрашивание и повреждение зубов. По этой причине тетрациклины не следует назначать детям до восьми лет и беременным. Антибиотики данной группы оказывают общее катаболическое действие: угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений. Характерным побочным эффектом тетрациклинов является дисбактериоз и суперинфекция с возникновением орального и других видов кандидоза. В редких случаях может возникнуть псевдомембранозный колит. Противопоказаны тетрациклины при беременности, кормлении грудью, детском возрасте до восьми лет, тяжелой патологии печени и почек.

37.1.7. Макролиды

Макролиды представляют собой группу антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.

Макролиды классифицируют в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце (табл. 37.3).

Таблица 37.3

Классификация макролидов

Макролиды	Природные	Полусинтетические
14-членные	Эритромицин	Рокситромицин (Рулид) Кларитромицин (Кларбакт, Клацид) Телитромицин (Кетек) — кетолид
15-членные	—	Азитромицин (Сумамед) — азалид
16-членные	Спирамицин (Ровамицин) Джозамицин (Вильпрафен) Мидекамицин (Макропен)	Мидекамицина ацетат

Механизм действия макролидов заключается в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. При этом нарушаются процессы транслокации/транспептидации, что приводит к прекращению сборки белка.

Для макролидов характерны следующие общие свойства: оказывают широкий спектр противомикробного бактериостатического действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококки и возбудители коклюша, дифтерии. Высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм). Проникают внутрь клеток, концентрация в тканях в 10–100 раз выше, чем в плазме крови. Накапливаются в лизосомах, особенно фагоцитах, фибробластах и создают

высокие внутриклеточные концентрации. Обладают низкой токсичностью для макроорганизма. Отсутствие перекрестных аллергических реакций с β-лактамными антибиотиками. Спектр действия макролидов включает грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, листерии), грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки), грамотрицательные палочки (легионеллы, хеликобактерии), хламидии, микоплазмы, спирохеты.

Эритромицин — природный макролид, продуцируемый *Streptomyces erythreus*. Препарат при назначении внутрь медленно всасывается из ЖКТ, частично разрушается в кислой среде желудка.

В присутствии пищи его биодоступность резко снижается. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через ЖКТ. Назначают 4 раза в сутки.

Эритромицин

Рокситромицин (Рулид) и *кларитромицин* (Клацид) — полусинтетические 14-членные макролиды. В отличие от эритромицина хорошо всасываются из ЖКТ, при этом пища не влияет на абсорбцию препаратов. Создают высокие концентрации в тканях. Действуют более продолжительно.

Назначают препараты внутрь 2 раза в сутки. Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.

Телитромицин (Кетек) — препарат из класса кетолидов, содержит кетонную группу в положении лактонного кольца. К препарату чувствительны аэробные грамположительные бактерии, аэробные грамотрицательные бактерии. Нечувствительны к телитромицину *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Развитие резистентности к телитромицину вследствие спонтанной мутации является редким, а для *Streptococcus pneumoniae* отсутствует перекрестная резистентность с антибактериальными препаратами других классов. В органах и тканях препарат создает значительно более высокие концентрации по сравнению с концентрацией его в плазме крови.

Азитромицин (Сумамед) — полусинтетический 15-членный макролид, относящийся к подклассу азалидов, содержит дополнительный атом азо-

та в макроциклическом кольце. В отличие от эритромицина более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Препарат имеет длительный период полувыведения $T_{1/2}$ — 11–14 ч при введении однократно, многократное введение увеличивает этот показатель до 35–76 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Выводится в основном с желчью в неизмененном виде. В высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект.

Спирамицин, *джозамицин* и *мидекамицин* — природные 16-членные макролиды. Препараты эффективны в отношении некоторых штаммов стрептококков и стафилококков, резистентных к эритромицину.

Макролиды применяются для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, пневмонии (в том числе «атипичной», вызванной микоплазмами, хламидиями и легионеллами), коклюша, дифтерии, скарлатины, инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоза, микоплазменной инфекции, инфекций полости рта, а также с целью круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины). Резистентность микроорганизмов к макролидам связана с модификацией структуры рецепторов на 50S-субъединицах бактериальных рибосом, что нарушает связывание антибиотика с рибосомами.

Побочное действие препаратов данной группы проявляется в основном аллергическими реакциями и диспептическими расстройствами. В редких случаях могут возникать нарушения функций печени.

37.1.8. Линкозамиды

В группу линкозамидов входят природный антибиотик линкомицин (Линкоцин) и его полусинтетический аналог — клиндамицин (Далацин).

Для антибиотиков-линкозамидов характерны следующие общие свойства: действуют подобно макролидам, оказывают преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях могут действовать бактерицидно на грамположительные кокки. Обладают узким спектром действия (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллиназообразующие штаммы стафилококков). Высокоактивны в отношении бактероидов — облигатных неспорообразующих анаэробов. Способны накапливаться в костной ткани и суставах.

К ним быстро развивается устойчивость микрофлоры и отсутствует перекрестная аллергическая реакция с β-лактамными антибиотиками. Линкозамиды применяют как антистафилококковые препараты при тонзиллофарингите, пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также при инфекциях, вызванных бактероидами.

Линкомицин всасывается из ЖКТ, при этом пища замедляет абсорбцию препарата. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью.

Клиндамицин (Далацин Т, Далацин Ц) более активен, чем линкомицин. В высоких дозах действует на токсоплазмы и плазмодии, поэтому дополнительными показаниями к его применению являются тропическая малярия

(в сочетании с хинином) и токсоплазмоз (в сочетании с пириметамином). У клиндамицина более высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи. Назначают препарат внутрь 4 раза в сутки.

При применении линкозамидов могут возникать диспептические расстройства, аллергические реакции. Наиболее тяжелым побочным эффектом является псевдомембранозный колит, который развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *Clostridium difficile*, продуцирующей энтеротоксины, вызывающие деструктивные изменения в стенке кишечника. Колит имеет тяжелое течение, развиваются язвы, вплоть до прободения кишечника и развития перитонита. Для лечения колита назначают внутрь ванкомицин или метронидазол, а также проводят дезинтоксикационную терапию.

37.1.9. Амфениколы

Хлорамфеникол (Левомицетин) — антибиотик широкого спектра действия; эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет, хламидий, актиномицет. Лекарственная устойчивость к препарату развивается относительно медленно, чаще всего резистентность развивается у энтеробактерий, реже у грамположительных кокков. Перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим средствам не возникает.

Механизм антимикробного действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белка на уровне рибосом бактерий. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, он нарушает процесс переноса аминокислот на рибосомы и формирование пептидных связей в процессе синтеза белка в размножающихся клетках. На большинство чувствительных микроорганизмов левомицетин оказывает бактериостатическое действие; на пневмококки, менингококки и гемофильную палочку и в высоких концентрациях — бактерицидное.

Хлорамфеникол хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет 70–80% и не зависит от приема пищи. Препарат проходит через гистогематические барьеры, проникает в грудное молоко и через ГЭБ. Наиболее высокие концентрации создает в тканях мозга, почек и печени, определяется в бронхиальном секрете, слюне и моче. Метаболизируется в печени. Выводится в основном с мочой в виде неактивных метаболитов. Применяют хлорамфеникол как антибиотик второго ряда, когда менее токсичные антибиотики неэффективны, при брюшном тифе, паратифе, сыпном тифе, бруцеллезе, генерализованных формах сальмонеллеза, бактериальном менингите, абсцессе мозга, чуме, туляремии, Ку-лихорадке, газовой гангрене, шигеллезе и риккетсиозах. Назначают хлорамфеникол внутрь, парентерально и местно. Для введения в/в и в/м используется хлорамфеникола сукцинат в виде растворимой натриевой соли.

Местно его назначают для профилактики и лечения глазных инфекционных заболеваний (коньюктивит, кератит, блефарит). Левомицетин применяется местно в виде 0,25% глазных капель и 1% глазного лини-

мента. Местно используют линимент *Синтомицина* (рацемическая смесь хлорамфеникола и его правовращающего изомера в соотношении 1 : 1) и комбинированную мазь *Левомеколь*. Эти препараты применяют при поражениях кожи, гнойных ранах, ожогах, фурункулезе. Для лечения инфицированных (в том числе вялозаживающих) ран, трофических язв, ожогов, зудящего дерматита, микробной экземы применяют наружно комбинированный аэрозоль *Олазоль*, антибактериальное действие которого обусловлено наличием в его составе хлорамфеникола. При поверхностных ожогах, ограниченных глубоких ожогах, пролежнях, трофических язвах, инфицированных ранах применяют аэрозоль для наружного применения *Левовинизоль*.

Применение хлорамфеникола внутрь и парентерально может вызвать серьезное выраженное угнетение кроветворения, сопровождающееся ретикулоцитопенией, тромбоцитопенией, а в тяжелых случаях необратимой гипопластической анемией с летальным исходом. Недостаточность ферментных систем печени у новорожденных приводит к накоплению хлорамфеникола в организме, что оказывает прямое токсическое действие на миокард и выделительную систему почек. Это сопровождается цианозом, вздутием живота, рвотой, нарушением дыхания, гипотермией, ацидозом. Тяжелая кардиоваскулярная недостаточность вызывает «серый синдром» новорожденных. В ряде случаев отмечаются аллергические реакции в виде кожных высыпаний, крапивницы, лихорадки и т. п. При использовании глазных лекарственных форм иногда возникает отечность, зуд и жжение.

37.1.10. Оксазолидиноны

Оксазолидиноны — сравнительно новый класс антибактериальных препаратов. В клинической практике применяется только антибиотик *линезолид* (Зивокс).

Механизм действия линезолида связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. Действует на ранних этапах трансляции, необратимо связывается с 30S- и 50S-субъединицами рибосом, нарушая процесс образования 70S-комплекса и формирования пептидной цепи. К нему не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов. Антибиотик обладает преимущественно бактериостатическим эффектом, узким спектром активности.

Главное клиническое значение линезолида заключается в действии на грамположительные микроорганизмы (стафилококки, пневмококки, стрептококки, энтерококки), устойчивые ко многим другим антибиотикам, в том числе на метициллин-резистентный стафилококк, пенициллин-резистентные пневмококки и ванкомицин-резистентные энтерококки. Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов.

37.1.11. Гликопептидные антибиотики

К гликопептидам относятся природные антибиотики — *ванкомицин* (Ванкорус) и *капреомицин* (Лайкоцин, Капастат).

Механизм действия гликопептидов связан с блокированием образования пептидогликана и нарушением синтеза клеточной стенки бактерий, изменением проницаемости цитоплазмотической мембраны и избирательным подавлением синтеза РНК на уровне рибосом. На большинство микроорганизмов действуют бактерицидно, на энтерококки, некоторые стафилококки, стрептококки — бактериостатически.

Ванкомицин обладает высокой активностью в отношении грамположительных кокков, включая метициллин-резистентные стафилококки, действует на клостридии, в том числе на *Clostridium difficile*. Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6–8 ч, назначают его два раза в сутки. Показаниями к применению препарата являются тяжелые системные инфекции, вызванные грамположительными кокками, тяжелые формы госпитальной пневмонии, септицемии, инфекции суставов и костей, в том числе остеомиелит, инфекции кожи, псевдомембранозный колит. Практически не всасывается при приеме внутрь. Основной путь введения — внутривенный. Антибиотик проникает во многие органы и ткани. При воспалении мозговых оболочек проникает через ГЭБ. В организме не метаболизируется, выделяется в неизмененном виде через почки. Препарат оказывает ототоксическое и нефротоксическое действие, может вызывать флебиты.

Капреомицин (Лайкоцин, Капастат) применяется для лечения туберкулеза (см. п. 37.3 «Противотуберкулезные средства»).

37.1.12. Полимиксины

По химическому строению полимиксины являются циклическими полипептидами, образуемыми спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa*, к ним относят *полимиксин B*, *полимиксин M*.

Механизм действия полимиксинов: нарушают осмотическую целостность цитоплазматической мембраны микробной клетки, конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов, что приводит к выведению внутриклеточных компонентов и гибели клетки. Действуют бактерицидно.

Антимикробное действие препаратов этой группы выражено преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки и др. Полимиксины не всасываются при приеме внутрь, назначаются парентерально. Применяют при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе при синегнойной инфекции и непереносимости других антимикробных препаратов.

Назначают полимиксин B парентерально, а полимиксин M — наружно и внутрь.

Препараты оказывают нефротоксическое и нейротоксическое действие, вызывают болезненность и повреждение тканей при внутримышечном введении, флебиты и тромбофлебиты — при внутривенном.

37.1.13. Антибиотики других групп

Фузидовая кислота (*Acidum fusidicum*)/Фузидин-натрий — природный антибиотик, представляет собой тетрациклический тритерпеноид, продуцируемый грибом *Fusidium coccineum*, действует в большинстве случаев бактериостатически, обладает узким спектром активности.

Механизм действия: препятствует переносу аминокислот с транспортной РНК на белок, быстро подавляет синтез в рибосомах бактериальных белков. Высокоэффективен в отношении стафилококков, менингококков и гонококков, устойчивых к другим антибиотикам. Не оказывает влияния на грамотрицательные микроорганизмы (стрептококки, кишечную палочку, сальмонеллы), грибы и простейшие. Препарат хорошо всасывается из кишечника и проникает во многие органы, а также спинномозговую жидкость, костную ткань и через плаценту. Применяется при септическом артрите, стафилакокковом сепсисе, эндокардите, остеомиелите, пневмонии, отите, инфекциях кожи и мягких тканей и т. д. При применении могут возникать диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, у детей грудного возраста — срыгивание), аллергические реакции, при местном применении — местнораздражающее действие (покраснение и зуд кожи). Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой (п/о), 0,125 г и 0,25 г, суспензия внутрь 250 мг/5 мл, суспензия для инъекций 500 мг; крем, гель, мазь — 2%, глазные капли 1%.

Фузафунгин (Биопарокс) — бактериостатический антибиотик для местного применения, выпускается в виде аэрозоля, системного действия не оказывает.

Механизм действия: снижает продукцию свободных кислородных радикалов и ранних провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО), активность фагоцитов сохраняет. Обладает антибактериальным и противовоспалительным действием. В плазме крови не определяется, препарат остается на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Биопарокс в виде микрочастиц проникает в наиболее удаленные и труднодоступные отделы дыхательных путей, активен в отношении большинства возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Устраняет раздражение слизистых оболочек, снимает болевой синдром, уменьшает отек. Применяется при ринитах, фарингитах, ринофарингитах, ларингитах, трахеитах, тонзиллитах, синуситах и бронхитах. Возможно раздражение носоглотки, приступы чихания, аллергические реакции и бронхоспазм. Применяют аэрозоль дозированный 400 доз (0,125 г/1 доза), 4 ингаляции в рот или каждый носовой ход, продолжительность лечения составляет 7 дней.

Эффекты взаимодействия основных групп антибиотиков с другими лекарственными средствами и между собой приведены в табл. 37.4.

Таблица 37.4

Взаимодействие антибиотиков с другими лекарственными средствами

Группа антибиотиков	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Пенициллины	Аминогликозиды	Синергизм антимикробной активности. Вводят в разные участки тела с интервалом не менее 1 ч. Нельзя вводить одновременно — взаимная инактивация
	Антикоагулянты прямого и непрямого действия, НПВС	Повышение риска кровотечения
	Диуретики калийсберегающие и другие калийсодержащие ЛС	Риск гиперкалиемии при использовании бензилпенициллина калиевой соли
	Оральные контрацептивы	Снижение эффективности оральных контрацептивов
	Кислоты, щелочи, спирты	Быстрая инактивация пенициллина
	Пробенецид	Снижение канальцевой секреции пенициллинов, увеличение их концентрации в крови и повышение риска токсичности
	Тетрациклины	Снижение бактерицидного эффекта пенициллинов
Цефалоспорины	Алкоголь, спиртосодержащие препараты	Развитие дисульфирамоподобной реакции с цефоперазоном
	Антикоагулянты, тромболитики, НПВС	Повышение риска кровотечения
	Ингибиторы агрегации тромбоцитов	Риск желудочно-кишечных кровотечений
	Аминогликозиды, полимиксины, петлевые диуретики	Повышение риска нефротоксичности
Аминогликозиды	Дигоксин (внутрь)	Снижение биодоступности дигоксина
	НПВС	Замедление выведения аминогликозидов и увеличение побочных эффектов
	Аминогликозиды, петлевые диуретики, гликопептиды, цисплатин	Усиление нефро- и ототоксичности
	Периферические миорелаксанты	Усиление действия периферических миорелаксантов, возникновение нервно-мышечной блокады
Тетрациклины	Антациды, препараты железа, магния, кальция и алюминия	Образование трудновсасываемых комплексов
	Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)	Усиление антикоагулянтного действия

Окончание табл. 37.4

Группа антибиотиков	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
	Карбамазепин, фенитоин, барбитураты	Снижение концентрации тетрациклинов в плазме крови
	Пища + тетрациклин	Снижение биодоступности в 2 раза
	Эстроген-гестагенные оральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции, увеличение риска развития внутренних кровотечений
Макролиды	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление действия пероральных антикоагулянтов
	β-Лактамные антибиотики, фторхинолоны, рифамицины	Усиление эффекта, синергизм
	Дигоксин, фенитоин, варфарин	Увеличение риска токсического действия, удлинение интервала QT
	Карбамазепин, клозапин, циклоспорин, ксантины (теофиллин), дизопирамид, глюкокортикостероиды (метилпреднизолон)	Увеличение сывороточной концентрации препаратов, взаимодействующих с системой цитохрома P450 (CYP3A4), повышение гепатотоксичности
	Линкозамиды, хлорамфеникол	Антагонизм при совместном применении
	Статины (симвастатин)	Повышение риска рабдомиолиза
Линкозамиды	Антациды, противодиарейные средства, пища	Уменьшение всасывание антибиотика
	Гепарин, барбитураты, кальция глюконат, магния сульфат, витамины группы B	Нельзя смешивать, фармацевтическая несовместимость
	Периферические миорелаксанты	Усиление действия периферических миорелаксантов
Амфениколы	Сульфаниламиды, цитостатики	Выраженное угнетение кроветворения
	Спирт этиловый	Антабусоподобное действие
	Макролиды, линкозамиды	Снижение антимикробного эффекта
Гликопептиды	Наркозные средства	Развитие эритемы, анафилактического шока
	Миорелаксанты недеполяризующего типа действия	Усиление гипотензии и нервно-мышечной блокады
	Аминогликозиды, полимиксины, амфотерицин B, цисплатин, салицилаты	Усиление ото- и нефротоксического действия

Таблица 37.5

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Бензилпенициллин (*Benzylpenicillinum*)	Бензилпенициллина натриевая соль	Флаконы по 250 000, 500 000 и 1 *млн* ЕД	Вводят в/м 250 000 и 500 000 ЕД, в/в 1 и 2 *млн* ЕД, эндолюмбально 5000 и 10 000 ЕД
Бензатина бензилпенициллин (*Benzathini benzylpenicillinum*)	Бициллин 1	Флаконы по 300 000, 600 000; 1, 2, 4 *млн* ЕД	Вводят в/м в дозе 600 000 ЕД 1 раз в неделю. Для профилактики ревматизма 1,2–2,4 *млн* ЕД 1раз в месяц
Амоксициллин (*Amoxycillinum*)	Флемоксин Солютаб	Таблетки диспергированные по 0,125, 0,25, 0,5 и 1 г	Принимать внутрь по 1 таблетке 4 раза в сутки за 1 ч до еды
Ампициллин + Оксациллин (*Ampicillinum + oxacillinum*)	Ампиокс	Капсулы по 0,25 г	Внутрь за 1 ч до еды
Амоксициллин + кислота клавулановая (*Amoxicillinum + acidum clavulanicum*)	Аугментин Амоксиклав	Таблетки под оболочкой по 0,25/0,125, 0,5/0,125 и 0,875/0,125 г	Внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды
Цефазолин (*Cefazolinum*)	Кефзол Оризолин	Флаконы по 0,5 и 1 г порошка для приготовления р-ра	Вводят в/в и в/м 2–6 г в сутки в 2–3 введения
Цефуроксим (*Cefuroximum*)	Зиннат Аксетин	Таблетки под оболочкой по 0,125, 0,25 г Флаконы или саше гранулированной суспензии по 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,75 г для инъекций	Внутрь каждые 12 ч во время еды. В/в, в/м 0,75–1,5 г 3 раза в сутки

Продолжение табл. 37.5

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Цефотаксим (*Cefotaximum*)	Клафоран Цефабол	Флаконы по 0,5, 1, 2 г	Вводят в/в и в/м 3–6 г в сутки с интервалом 8 ч
Цефтибутен (*Ceftibutenum*)	Цедекс	Капсулы по 0,4 г	Внутрь 1–2 раза в день независимо от приема пищи
Цефтазидим (*Ceftazidimum*)	Фортум	Флаконы по 0,25, 0,5, 1 и 2 г	Вводят в/в 3–6 г в сутки в 3 введения, интервал 8 ч
Имипенем + циластатин (*Imipenemum + cilastatinum*)	Тиенам	Флаконы с порошком по 0,5 и 1 г для приготовления р-ра для в/м инъекций и в/в инфузий	Вводят в/в в дозе 1–2 г
Гентамицин (*Gentamycinum*)	Гентамицин	Ампулы по 10, 20, 40, 80, 120 мг 4% р-ра для инъекций Флаконы 0,3% р-ра глазные капли Банки по 25 г с 0,1% мазью Губка для местного применения 125 и 62,5 мг	В/в и в/м капельно в течение 2 ч 3–5 мг/кг/сут 1–2 инъекции. Глазные капли днем. Мазь перед сном на пораженные участки
Амикацин (*Amikacinum*)	Хемацин	Флаконы по 2 мл 0,1, 0,25 и 0,5 г для приготовления р-ра для в/м инъекций 1 г/4 мл	Вводят в/м струйно 3 раза в день. В/в 5 мг/мл в 5% р-ре глюкозы
Доксициклин (*Doxycyclinum*)	Вибрамицин	Капсулы и таблетки по 0,1 г Ампулы по 100 и 200 мг с порошком для инъекций	Принимать за 30–40 мин до еды, запивать большим количеством жидкости; в/в капельно
Азитромицин (*Azithromycinum*)	Азитрокс Сумамед	Капсулы по 250, 500 мг Таблетки 125, 500 мг для	Внутрь за час до еды 1 раз в сутки. Порошок растворяют в 60 мл воды. В/в инфузия каждые 24 ч. 125 или 500 мг растворяют в 4,8 мл воды для

Окончание табл. 37.5

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
		приготовления порошка для суспензий для введения *per os* Порошок по 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл	инъекций или 5% р-ре декстрозы, можно в р-ре Рингера, вводят в/в или инфузионно
Мидекамицин (*Midecamycinum*)	Макропен	Таблетки п/о 400 мг Суспензия 175 мг/5 мл для введения *per os*	Внутрь 3 раза в сутки
Рокситромицин (*Roxithromycinum*)	Роксид Рулид	Таблетки п/о по 0,15 и 0,3 г	Назначают по 0,15 г 2 раза до еды; 0,3 — однократно
Линкомицин (*Lincomycinum*)	Линкомицин	Капсулы по 0,25 и 0,5 г Ампулы по 1, 2 мл 30% р-ра Ампулы по 0,3, 0,5 и 0,6 г лиофилизированного порошка для приготовления р-ра для инъекций	Внутрь за час до еды или через 2 ч после еды. Не рекомендуется запивать освежающими напитками с цикломатом натрия и кальция. В/м или в/в капельно, скорость 60 кап/мин, в изотоническом р-ре
Хлорамфеникол (*Chloramphenicolum*)	Левомицетин	Таблетки и капсулы по 0,25 и 0,5 г	Принимать за 30–40 мин до еды. Необходимо контролировать картину крови

37.2. Синтетические химиотерапевтические средства

Противомикробной активностью обладают многие синтетические вещества из разных классов химических соединений (табл. 37.7). Наибольшую противомикробную ценность представляют следующие группы:

КЛАССИФИКАЦИЯ

Сульфаниламидные препараты
Хинолоны/фторхинолоны
Производные нитрофурана

Производные нитроимидазола
Производные 8-оксихинолина
Производные хиноксалина

37.2.1. Сульфаниламидные препараты

К сульфаниламидным препаратам относится группа соединений, являющихся производными амида сульфаниловой кислоты.

$H_2N-C_6H_4-SO_2-N(R)H$

Общая структура сульфаниламидов

$H_2N-C_6H_4-COOH$

Парааминобензойная кислота

Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов впервые была обнаружена в 1935 г. Г. Домагком, немецким врачом и исследователем, который опубликовал данные об успешном применении в клинике пронтозила (красного стрептоцида, синтезированного в качестве красителя). Вскоре было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при его метаболизме амид сульфаниловой кислоты, который назвали белым стрептоцидом.

Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных путем замещения водорода в амидной группе на различные радикалы. Синтез различных модификаций сульфаниламидов осуществляется в направлении создания более эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных препаратов. Многие сульфаниламидные препараты получили широкое применение в медицине. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают сравнительно высокой токсичностью. Кроме того, в связи с многолетним, часто бесконтрольным и неоправданным применением сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

Механизм бактериостатического действия сульфаниламидов заключается в том, что они, имея структурное сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), конкурируют с ней в процессе синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся фактором роста микроорганизмов (рис. 37.2). Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу и препятствуют включению ПАБК в дигидрофолиевую. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты приводит к снижению образования тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате подавляется синтез нуклеиновых кислот, что приводит к торможению роста и размножения микроорганизмов.

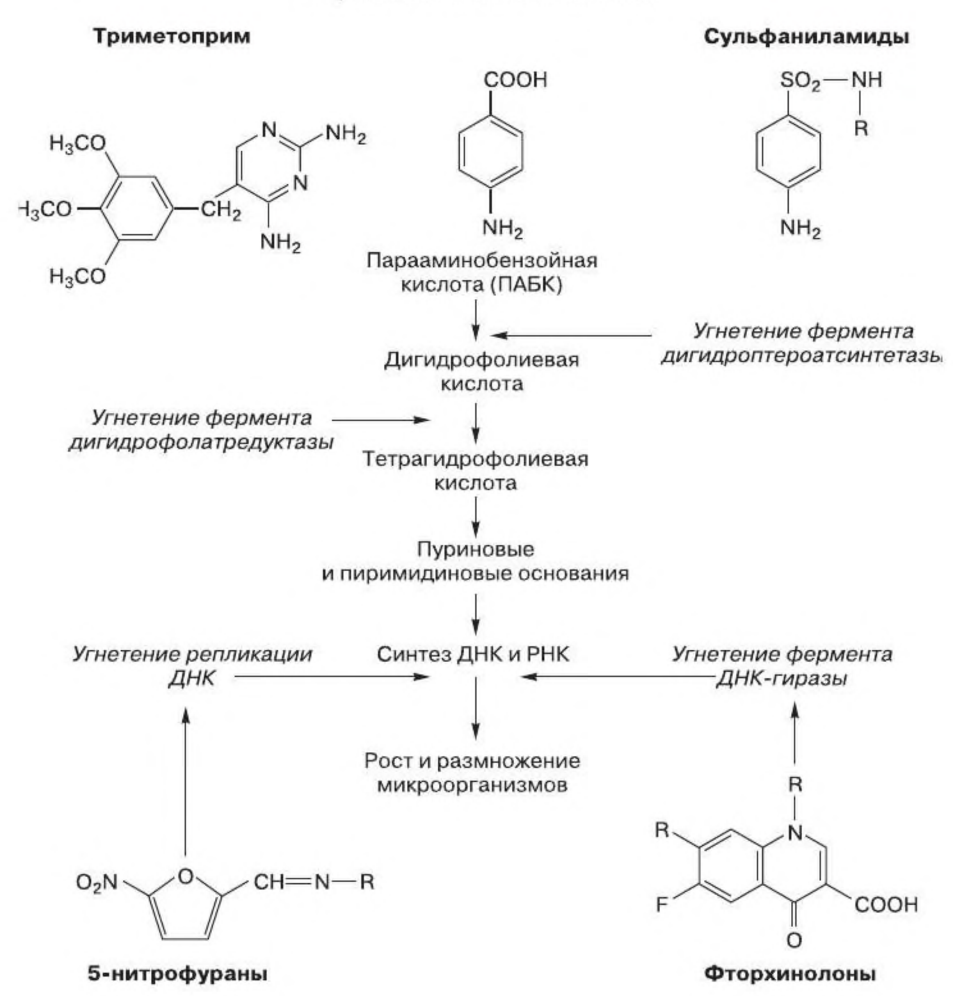


Рис. 37.2. Направленность действия синтетических химиотерапевтических средств

На микроорганизмы сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Сульфаниламиды не нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты в клетках макроорганизма, поскольку макроорганизм не синтезирует, а утилизирует уже готовую дигидрофолиевую кислоту, поступающую с пищей.

В средах, где имеется много ПАБК (гной, тканевой распад), сульфаниламиды мало эффективны. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина), гидролизующихся с образованием ПАБК.

КЛАССИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ

Системные сульфаниламиды, обладающие бактериостатическим действием (хорошо всасываются из ЖКТ)

— Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ ч): сульфаниламид (Стрептоцид), сульфатиазол (Норсульфазол), сульфадимидин (Сульфадимезин)

— Средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 10–24$ ч): сульфадиазин (Сульфазин), сульфаметоксазол

— Длительного действия ($T_{1/2} = 24–48$ ч): сульфадиметоксин (Сульфадиметоксин-Дарница), сульфаметоксипиридазин (Сульфапиридазин)

— Сверхдлительного действия ($T_{1/2} > 48$ ч): сульфален (Келфизин, Сульфален-меглюмин)

Комбинированный сульфаниламид с триметопримом, обладающий бактерицидным действием: Ко-тримоксазол (Бактрим, Бисептол)

Сульфаниламидные средства местного действия

— Действующие в просвете кишечника (плохо всасываются из ЖКТ): фталилсульфатиазол (Фталазол), сульфагуанидин (Сульгин)

— Применяемые в офтальмологии: сульфацетамид (Сульфацил-натрий), Сульфаметоксипиридазин-натрий пленки глазные

— Применяемые в дерматологии: сульфадиазин (Дермазин, Сульфаргин), сульфатиазол серебра (Аргосульфан)

— Применяемые при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона: сульфасалазин (Сульфасалазин), салазопиридазин (Салазодин)

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков приобрели к ним устойчивость. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении токсоплазм, хламидий, малярийных плазмодиев и актиномицет.

Основными показаниями для назначения сульфаниламидов являются: нокардиоз, токсоплазмоз, тропическая малярия (при устойчивости к хлорохину). В ряде случаев сульфаниламиды применяют при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, кишечных и раневых инфекциях.

Сульфаниламиды практически не отличаются по спектру активности. Основное различие между ними заключается в их фармакокинетических свойствах.

Препараты резорбтивного действия хорошо всасываются из ЖКТ. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются препараты длительного и сверхдлительного действия. Распределяются по всем тканям, проходят через ГЭБ, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела. В печени сульфаниламиды подвергаются ацетилированию, водород аминогруппы замещается остатком уксусной кислоты. Степень ацетилирования для разных препаратов неодинакова. Ацетилированные метаболиты фармакологически неактивны. Раствори-

мость ацетилированных метаболитов значительно хуже, особенно при кислых значениях pH мочи, что может приводить к образованию и выпадению в моче кристаллов (кристаллурии). Выводятся сульфаниламиды и их метаболиты преимущественно почками.

Первый антимикробный сульфаниламидный препарат — *сульфаниламид* (Стрептоцид) в настоящее время практически не используется ввиду низкой эффективности и высокой токсичности.

Сульфатиазол, *сульфадимидин* и *сульфакарбамид* применяют 4–6 раз в сутки. *Сульфамонометоксин* и *сульфаметоксипиридазин* обладают длительным, *сульфаметоксазол* — средним периодом полуэлиминации ($T_{1/2}$ = 16–20 ч), последний входит в состав комбинированного препарата Ко-тримоксазол, назначают их 1–2 раза в сутки. *Сульфаметоксипиридазин* применяют ежедневно при острых или быстро протекающих инфекционных процессах, 1 раз в 7–10 дней — при хронических, длительно текущих инфекциях.

Сульфаниламиды резорбтивного действия вызывают многие побочные эффекты. При их применении возможны нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), гепатотоксичность, аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка, агранулоцитоз), диспептические расстройства. При кислых значениях pH мочи может наблюдаться кристаллурия, для профилактики ее возникновения сульфаниламиды необходимо запивать достаточным количеством щелочной минеральной воды.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, практически не всасываются в ЖКТ и создают высокие концентрации в просвете кишечника, поэтому они применяются при лечении кишечных инфекций (бациллярной дизентерии, энтероколитов), а также для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Однако в настоящее время многие штаммы возбудителей кишечных инфекций приобрели устойчивость к сульфаниламидам. Для повышения эффективности лечения одновременно с сульфаниламидами, действующими в просвете кишечника, целесообразно назначать хорошо всасывающиеся препараты (сульфадимидин и др.), поскольку возбудители кишечных инфекций локализуются не только в просвете, но и в стенке кишечника. При приеме препаратов этой группы следует назначать витамины группы B, так как сульфаниламиды подавляют рост кишечной палочки, участвующей в синтезе витаминов группы B.

Фталилсульфатиазол (Фталазол) оказывает антимикробное действие после отщепления фталевой кислоты и освобождения аминогруппы. Действующим началом фталилсульфатиазола является норсульфазол.

Норсульфазол

Фталилсульфатиазол

Сульфадиазин серебра

Фталилсульфатиазол назначают 4–6 раз в сутки. Препарат малотоксичен. Побочных явлений практически не вызывает. *Сульфагуанидин* (Сульгин) по действию сходен с фталилсульфатиазолом.

Сульфацетамид натрия (Сульфацил-натрий) — сульфаниламид для местного применения в глазной практике. Используют в виде растворов (10–20–30%) и мази (10–20–30%) при конъюнктивитах, блефаритах, гнойных язвах роговицы и гонорейных заболеваниях глаз. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда, особенно при использовании более концентрированных растворов, наблюдается раздражающее действие; в этих случаях назначают растворы меньшей концентрации.

Сульфадиазин и *сульфатиазол серебра* отличаются наличием в молекуле атома серебра, что усиливает их антибактериальное действие. Препараты применяются местно в виде мазей при ожогах, раневых инфекциях, трофических язвах, пролежнях. При использовании препаратов могут развиться кожные аллергические реакции.

Сульфасалазин является комплексным препаратом, сочетающим в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты. В толстом кишечнике под влиянием микрофлоры происходит гидролиз этого соединения до 5-аминосалициловой кислоты и сульфаниламидного компонента.

Сульфасалазин — азосоединение сульфапиридина с салициловой кислотой. Препарат назначают внутрь. При приеме препарата могут возникнуть аллергические реакции, диспептические явления, жжение в прямой кишке, лейкопения. Препарат обладает антибактериальным и противовоспалительным действием. Применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также в качестве базисного средства при лечении ревматоидного артрита.

Сульфасалазин

Триметоприм — производное пиримидина, оказывающее бактериостатическое действие. Препарат блокирует восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую вследствие ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы.

Сродство триметоприма к бактериальной дигидрофолатредуктазе в 50 000 раз выше, чем к дигидрофолатредуктазе клеток млекопитающих. Комбинация триметоприма с сульфаниламидами характеризуется бактерицидным эффектом и широким спектром антибактериального действия, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Триметоприм

Ко-тримоксазол (Бактрим, Бисептол) — препарат, представляющий собой сочетание 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. Выбор сульфаметоксазола в качестве компонента Ко-тримоксазола вызван тем, что он имеет одинаковую скорость элиминации с триметопримом. Ко-тримоксазол хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, моче, предстательной железе. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Выводится преимущественно с мочой. Препарат применяют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, раневых инфекциях, бруцеллезе. При применении препарата возникают побочные эффекты, характерные для сульфаниламидов резорбтивного действия. Ко-тримоксазол противопоказан при выраженных нарушениях функции печени, почек и кроветворения. Препарат не следует назначать при беременности.

37.2.2. Хинолоны/фторхинолоны

Производные хинолона представлены нефторированными и фторированными соединениями.

Механизм действия хинолонов/фторхинолонов связывают с их способностью ингибировать жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гиразу (топоизомеразу II типа), обеспечивающую суперспирализацию и ковалентное замыкание молекул ДНК. Блокада ДНК-гиразы приводит к разобщению нитей ДНК и, соответственно, к гибели клетки (бактерицидное действие). Избирательность антимикробного действия хинолонов/фторхинолонов связана с тем, что в клетках макроорганизма отсутствует топоизомераза II типа. Некоторые фторхинолоны ингибируют топоизомеразу IV типа.

Нефторированные хинолоны. Хинолоны не содержат в молекуле атома фтора, преимущественно активны в отношении грамотрицательной микрофлоры — кишечной палочки, шигелл, клебсиелл, сальмонелл, не оказывают влияния на синегнойную палочку. Препараты хинолонов создают низкие концентрации в крови, плохо проникают в органы, ткани и клетки микроорганизмов, но создают терапевтические концентрации в моче и в содержимом кишечника. Они нашли ограниченное применение, в основном используются при лечении инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций. Резистентность микроорганизмов к ним возникает быстро. К хинолонам относятся препараты: налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм), пипемидовая кислота (Палин, Уропимид).

Налидиксовая кислота является родоначальницей группы нефторированных хинолонов. Препарат активен только в отношении некоторых грамотрицательных бактерий. Он хорошо всасывается в ЖКТ, особенно натощак. Высокие концентрации препарата создаются только в моче, и около 80% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ = 1–2,5 ч. Применяют кислоту налидиксовую при инфекциях мочевыводящих путей (цистите, пиелите, пиелонефрите). Назначают препарат для профилактики инфекций при операциях на почках и мочевом пузыре. При применении препарата возможны диспептические расстройства, возбуждение ЦНС, нарушение функций печени, аллергические реакции. Кислота налидиксовая противопоказана беременным, при кормлении грудью и почечной недостаточности.

Пипемидовая кислота (Палин, Уропимид) по фармакологическим характеристикам аналогична налидиксовой кислоте. Применяют пипемидовую кислоту при инфекциях мочевыводящих путей и для их профилактики.

Фторхинолоны. Наибольшей антибактериальной активностью обладают соединения, содержащие в положении 7 хинолонового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора. Эти соединения названы фторхинолонами.

Первые фторхинолоны появились на фармацевтическом рынке в 1980–1985 гг., 2-е поколение монофторированных препаратов разработано в 1991–1998 гг. Первый дифторированный хинолон синтезирован и внедрен в клиническую практику в 1985–1990 гг.

Общая структурная формула фторхинолонов

КЛАССИФИКАЦИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Монофторхинолоны

— 1-е поколение: ципрофлоксацин (Квинтор, Цифран, Ципробай), офлоксацин (Таривид), пефлоксацин (Абактал), норфлоксацин (Нолицин)

— 2-е поколение: моксифлоксацин (Авелокс), левофлоксацин (Таваник), гемифлоксацин (Фактив)

— 3-е поколение: гатифлоксацин (Гатиспан)

Дифторхинолоны

— 1-е поколение: ломефлоксацин (Максаквин)

— 2-е поколение: спарфлоксацин (Спарфло)

Трифторхинолоны: флероксацин (Хинодис), тосуфлоксацин (в РФ не зарегистрированы)

Для фторхинолонов характерны следующие общие свойства: широкий спектр антибактериального действия, активность в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, хеликобактерий, синегнойной палочки. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза. К фторхинолонам не чувствительны спирохеты, листерии и большинство анаэробов. Фторхинолоны действуют на вне- и внутриклеточные микроорганизмы, хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, кости, мышцы, матку, простату. Накапливаются в воспалительной жидкости, слюне. Обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–2,5 ч. Для фторхинолонов характерен выраженный постантибиотический эффект, что позволяет их назначать 2 раза (ранние) или 1 раз в сутки (новые). Резистентность микрофлоры к фторхинолонам развивается относительно медленно.

Применяют фторхинолоны при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, ЖКТ, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Назначают фторхинолоны внутрь и в/в. При применении фторхинолонов возможны аллергические реакции, диспептические явления (тошнота, изменения вкуса, диарея, боли в животе) и головная боль, головокружение, бессонница. Препараты этой группы тормозят развитие хрящевой ткани, поэтому они противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по жизненным показаниям. У лиц пожилого возраста в редких случаях фторхинолоны (чаще пефлоксацин) могут вызывать развитие тендинитов (воспаления сухожилий), что при физической нагрузке может приводить к их разрывам. Фторхинолоны обладают фототоксичностью. В наибольшей степени это действие выражено у флероксацина, спарфлоксацина и ломефлоксацина.

37.2.3. Производные нитрофурана

Производные нитрофурана, обладающие антимикробной активностью, характеризуются наличием нитрогруппы в положении 5 и различных заместителей в положении 2 фуранового ядра:

5 2

O_2N O R

Общая структурная формула нитрофуранов

Механизм действия: нитрофураны являются акцепторами кислорода, угнетают процесс клеточного дыхания, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот и нарушают структуру ДНК.

КЛАССИФИКАЦИЯ НИТРОФУРАНОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Антисептики наружные: нитрофурал (Фурацилин)

При инфекциях мочевыводящих путей: нитрофурантоин (Фурадонин), фуразидин (Фурагин)

При протозойных инфекциях: фуразолидон, нифурател (Макмирор)

При кишечных инфекциях: фуразолидон, нифуроксазид (Стопдиар, Эрсефурил)

Производные нитрофурана оказывают бактерицидное или бактериостатическое дозозависимое действие. Широкий спектр их антимикробного действия включает бактерии (грамположительные кокки и грамотрицательные палочки), вирусы, простейшие (лямблии, трихомонады). Производные нитрофурана действуют на штаммы микроорганизмов, устойчивые к некоторым антибиотикам. На анаэробы и синегнойную палочку нитрофураны не действуют. Устойчивость к нитрофуранам возникает редко.

Нитрофурал используется преимущественно в качестве антисептика для наружного применения для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов.

Нитрофурантоин создает высокие концентрации в моче, поэтому применяется при инфекциях мочевыводящих путей.

Фуразолидон плохо всасывается в ЖКТ и создает высокие концентрации в просвете кишечника. Применяется фуразолидон при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии.

Фуразидин применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей и местно для промывания и спринцевания в хирургической практике.

При приеме нитрофуранов высока частота побочных нежелательных реакций. Они могут вызвать диспептические расстройства, поэтому нитрофураны следует принимать во время или после еды. Для препаратов этой группы характерны гепатотоксичность, гематотоксичность и нейротоксичность. При длительном применении могут вызвать легочные реакции (отек легких, бронхоспазм, пневмониты). Производные нитрофурана противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности.

37.2.4. Производные 8-оксихинолина

К противомикробным средствам данной группы относится 5-нитро-8-оксихинолин — *Нитроксолин* (5-НОК).

NO_2

N

OH

Нитроксолин

Механизм действия нитроксолина связывают с селективным ингибированием синтеза бактериальной ДНК, он оказывает бактериостатическое действие. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Хорошо всасывается из ЖКТ и выделяется в неизмененном виде почками, в связи с чем отмечается высокая концентрация препарата в моче.

Применяют нитроксолин для лечения инфекций мочевыводящих путей и профилактики инфекций после операций на почках и мочевыводящих путях. Препарат обычно

хорошо переносится. Иногда отмечаются диспептические явления. Моча при лечении препаратом окрашивается в шафраново-желтый цвет.

37.2.5. Производные хиноксалина

Выраженной антибактериальной активностью обладают некоторые производные хиноксалина. К препаратам этой группы относятся *хиноксидин* и гидроксиметилхиноксалиндиоксид (*Диоксидин*). Производные хиноксалина оказывают бактерицидное действие, которое связано со способностью активировать процессы перекисного окисления, приводящие к нарушению биосинтеза ДНК и глубоким структурным изменениям в цитоплазме микробной клетки. В связи с высокой токсичностью производные хиноксалина используются только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности других антимикробных средств. Назначают хиноксидин и диоксидин только взрослым в условиях стационара. Препараты высоко токсичны; вызывают головокружение, озноб, судорожные сокращения мышц и т. п. Эффекты взаимодействия синтетических антибактериальных препаратов с другими ЛС представлены в табл. 37.6.

37.2.6. Производные нитроимидазола

См. гл. 40 «Средства для лечения протозойных инфекций».

Таблица 37.6

Взаимодействие синтетических антибактериальных препаратов с другими лекарственными средствами

Синтетические антибактериальные препараты (группа препаратов)	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Сульфаниламиды резорбтивного действия	Антикоагулянты непрямого действия, пероральные гипогликемические средства	Усиление действия антикоагулянтов и гипогликемических средств
	НПВС	Повышение концентрации сульфаниламидов в плазме крови
	Левомицетин	Усиление гематотоксического действия левомицетина и сульфаниламидов
Фторхинолоны	Антациды, препараты железа	Снижение биодоступности фторхинолонов
	НПВС	Усиление нейротоксического действия фторхинолонов
	Антикоагулянты непрямого действия	Возрастает риск кровотечений

Окончание табл. 37.6

Синтетические антибактериальные препараты (группа препаратов)	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Нитрофураны (фуразолидон)	Левомицетин	Усиление гематотоксического действия взаимодействующих препаратов
	Алкоголь	Дисульфирамоподобная реакция
	Ингибиторы МАО	Гипертензивный криз

Таблица 37.7

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Сульфатиазол (*Sulfathiazolum*)	Норсульфазол	Порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г	Препараты принимают натощак за 30–40 мин до еды. Необходимо запивать препараты обильным щелочным питьем. Во время лечения необходимо проводить анализ крови и мочи
Сульфакарбамид (*Sulfacarbamidum*)	Уросульфан	Порошок, таблетки по 0,5 г	
Сульфадиметоксин (*Sulfadimethoxinum*)	Мадрибон	Порошок, таблетки по 0,2 и 0,5 г	
Сульфаметоксипиридазин (*Sulfamethoxypyrazine*)	Сульфален	Порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г	
Ко-тримоксазол (Триметоприм + сульфаметоксазол) (*Trimethoprimum + sulfamethoxazolum*)	Бактрим Бисептол	Таблетки (в 1 таблетке 400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма)	
Салазосульфапиридин (*Salazosulfapyridinum*)	Сульфасалазин	Таблетки по 0,5 г	Принимают внутрь по 0,5 г 4 раза в день за 30–40 мин до еды, запивая полным стаканом воды
Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacinum*)	Ципробай Цифран Ципролет	Таблетки по 0,25, 0,5 и 0, 75 г Флаконы по 50 и 100 мл 0,2% р-ра для инфузий	При приеме внутрь запивать полным стаканом воды. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать двойных доз. Нельзя подвергаться прямому воздействию солнечных и ультрафиолетовых лучей
Офлоксацин (*Ofloxacinum*)	Таривид	Таблетки 0,2 г	
Ломефлоксацин (*Lomefloxacinum*)	Максаквин	Таблетки 0,4 г	

Окончание табл. 37.7

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Нитрофурантоин (*Nitrofurantoinum*)	Фурадонин	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Принимать внутрь после еды, запивать достаточным количеством воды (100–200 мл). Не принимать двойных доз. Во время лечения фуразолидоном не следует употреблять алкогольные напитки
Фуразолидон (*Furazolidonum*)	Фуразолидон	Таблетки по 0,05 г	
Нитроксолин (*Nitroxolinum*)	5-НОК	Таблетки по 0,05 г	Принимать за 1 ч до еды

37.3. Бактериофаги

Бактериофаги (греч. *baktēria* — палочка, *phagos* — пожиратель) буквально переводится как «организмы, пожирающие бактериальные клетки», открыты в 1915 г. Название «бактериофаг» ввел франко-канадский микробиолог, сотрудник Института Пастера в Париже Феликс д'Эрель, который охарактеризовал бактериофаги как вирусы, которые размножаются в бактериях и уничтожают их. Он разработал способы борьбы с инфекциями различными фагами разнообразных бактерий-хозяев в разных условиях окружающей среды.

Бактериофаги — это специфические субмикроскопические вирусы, являющиеся внутриклеточными паразитами определенных патогенных бактерий, которые их атакуют и убивают. Лекарственные средства на основе бактериофагов активны против дизентерийной, брюшнотифозной, дифтерийной палочек, стафилококков и стрептококков. Их используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызванных псевдомонадами, клостридиями, которые трудно поддаются лечению. В человеческом организме при применении бактериофагов увеличивается их количество, этому способствует их размножение и распространение, что приводит к предотвращению дальнейшего развития болезни. Важным условием эффективности фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя. Использование соответствующих фагов особенно оправдано в тех случаях, когда бактерии, устойчивые ко всем доступным антибиотикам, угрожают жизни больного. Применение фаготерапии необходимо и в случаях внутригоспитальных инфекций, когда большое количество пациентов в условиях закрытого стационара инфицируются одним и тем же штаммом бактерий.

Разные фаги отличаются друг от друга не только по форме, величине и сложности своей организации, но и по химическому составу. Фаговая частица содержит основные химические соединения, свойственные всем живым

организмам, — нуклеиновые кислоты и белок. Фаги, как и другие вирусы, содержат только один тип нуклеиновой кислоты — дезоксирибонуклеиновую (ДНК) или рибонуклеиновую (РНК). Этим свойством вирусы отличаются от микроорганизмов, которые содержат в клетках оба типа нуклеиновых кислот. Нуклеиновая кислота находится в головке, внутри этой головки обнаружено также небольшое количество белка (около 3%). Они не обладают собственным обменом веществ и являются абсолютными паразитами, живущими полностью за счет клетки-хозяина. Подобно другим живым существам, фаги способны изменять свои свойства. При попадании в клетку фаги вызывают каталитически протекающие процессы образования активного фага, способного разрушить микробную клетку. Активная фаговая частица является продуктом жизнедеятельности микробной клетки.

Главным направлением практического применения бактериофагов является идентификация штаммов микробов с помощью определения спектра чувствительности к специфическому набору фагов. Эта методика обладает преимуществом ввиду высокой специфичности фагов в отношении микроорганизмов. Метод фаготипирования использован при таких заболеваниях, как дизентерия, брюшной тиф, лихорадка, холера, пиогенные инфекции и инфекции мочевых путей. Фаги непосредственно наносят на место поражения, вводят внутрь или применяют в виде аэрозолей, клизм. Их также вводят в виде инъекций: п/к, в/м, интрадуоденально, внутрибрюшинно, внутрь легких, в сонную артерию и перикард. Каждый фаговый препарат специфичен, его можно успешно применять для идентификации и для очистки от микробной культуры.

Механизм действия бактериофагов. Бактериофаги, которые имеют отростки, прикрепляются к микробной стенке свободным концом отростка. Нитевидные фаги, а также фаги, не имеющие отростков, адсорбируются не на микробной стенке, а на нитевидных структурах, окружающих стенку. На конце фагового отростка имеется особый фермент, подобный лизоциму. После прикрепления фага происходит растворение стенки микробной клетки под влиянием этого фермента и содержимое головки фага, а именно нуклеиновая кислота, перекачивается в микробную клетку. Другие структуры фаговой частицы, такие как оболочка головки, отросток и его субструктуры, внутрь инфицированной фагом клетки не попадают. Их роль заключается в обеспечении сохранности фаговой частицы, находящейся вне клетки, и в содействии проникновению фаговой нуклеиновой кислоты в клетку. После проникновения нуклеиновой кислоты фага в клетку начинается сложный процесс внутриклеточного размножения фага. Под влиянием нуклеиновой кислоты бактериофага резко изменяется весь обмен микробной клетки. В инфицированной клетке происходят основные процессы, направленные на образование новых фаговых частиц. Инъецированная ДНК (РНК) подавляет синтезирующие механизмы клетки, заставляя ее синтезировать нуклеиновые кислоты и белки бактериофага. Из образовавшихся нуклеиновой кислоты и белка формируются новые фаговые частицы. Вначале формируются отдельно головки и отростки, которые затем объединяются в зрелые фаговые частицы. К этому времени

внутри клетки образуется особый литический фермент, который вызывает лизис клетки изнутри. Клетка распадается, и новые зрелые частицы фага выходят наружу. Количество новых фаговых частиц, образуемых одной клеткой при инфекции, называют выходом фага или его урожайностью. Выход фага зависит от свойств данного фага и не зависит от клетки-хозяина и ее размеров. Одни фаги отличаются очень низким выходом (5–50 частиц на клетку), у других выход значительно выше (от 1000 до 2500). Особенно высоким выходом отличаются мелкие РНК-фаги (свыше 20 000 частиц на клетку). Первое потомство фага инфицирует оставшиеся клетки, и происходит второй цикл, за ним может следовать третий и т. д., пока не будут лизированы все чувствительные к данному фагу бактерии. При размножении фаги вызывают лизис клетки, ее гибель и самостоятельно регулируют свою численность. Бактериофаги размножаются до тех пор, пока существуют чувствительные к нему микроорганизмы. В дальнейшем постепенно элиминируются из организма. Размножение фага происходит только в живых клетках, находящихся в стадии роста. В мертвых клетках, а также в продуктах клеточного обмена размножение фага не происходит.

Фаговая терапия имеет ряд преимуществ:

- высокая специфичность, предотвращение осложнений заболевания;
- стимулирующее влияние на гуморальное и клеточное звено иммунитета;
- применяются как для лечения, так и для профилактики заболеваний;
- нет противопоказаний, не подавляет нормальную микрофлору;
- препараты, созданные на основе бактериофагов, не вызывают формирования развития резистентности патогенной микрофлоры.

В отношении бактериофагов описано мало побочных эффектов. Фаговая терапия применима для лиц с аллергией к антибиотикам, не вызывает тератогенного действия, и ее можно использовать во время беременности. Кроме этого, подобные препараты положительно влияют на состояние местного иммунитета. При местном использовании фаги имеют особое преимущество в том, что они продолжают размножаться и проникать глубже до тех пор, пока присутствует инфекция. Одна из основных причин низкой эффективности или полного отсутствия лечебного эффекта заключается в неумелом подборе фагов для лечебных целей. Одна и та же болезнь, например дизентерия, может вызываться различными видами дизентерийных бактерий. Бактериофаги, активные против одних дизентерийных бактерий, совершенно не влияют на другие. Это не всегда учитывалось в должной мере при приготовлении фаговых препаратов для лечения определенных заболеваний. Фагопрофилактика бактериальных инфекционных болезней в эпидемических очагах заключается в применении бактериофагов лицами с высоким риском заражения. Показано, что при появлении в детских садах, яслях, школах дизентерийной инфекции использование препаратов на основе бактериофага предотвращает заболевание детей, имевших контакт с заболевшими. В настоящее время готовят сухие препараты фагов в виде драже. Есть специальные коллекции типовых фагов, активных против патогенных микроорганизмов.

По характеру взаимодействия с микробной клеткой различают вирулентные и умеренные бактериофаги. По специфичности выделяют моновалентные, которые лизируют культуру только одного вида бактерий, их называют «монофаги». Для обозначения фагов, которые «пожирают» актиномицеты, применяется термин «актинофаги», микобактерии — «микофаги», кишечную палочку — «колифаги» и т. д. Поливалентные бактериофаги пожирают культуру одного семейства или рода бактерий и обозначаются «полифаги».

В настоящее время в России для фаготерапии и фагопрофилактики производятся:

- **моновалентные бактериофаги** — стрептококковый, стафилококковый, синегнойный, дизентерийный, колифаг, протейный, холерный, брюшнотифозный, псевдотуберкулезный, сальмонелезный, клебсифаг и др.;
- **комбинированные препараты поливалентных бактериофагов** — колипротейный, пиобактериофаг комплексный жидкий, пиополифаг, секстафаг, интести-бактериофаг и др.;
- **косметические гели с бактериофагами**: фагодент, отофаг, фагодерм, фагогин.

Бактериофаг стрептококковый выпускается в виде жидкости, расфасованной в бутылочки по 20 мл. В растворе не допускается никаких примесей или осадка. Для консервации препарата используется хинозол в количестве 0,01 мг/мл раствора. Стрептофаг обладает способностью лизировать стрептококковые бактерии, выделенные при гнойных инфекциях. Назначается стрептококковый бактериофаг для терапии и профилактики гнойных поражений, спровоцированных стрептококками. Препарат используют для терапии карбункулеза, фурункулеза, абсцессов, сепсиса, тяжелых инфицированных поражений кожи, бурситов, плевритов, флегмон, мастита, тендовагинита, эндометрита, остеомиелита, уретрита, цистита, пиелита, пиелонефрита, кольпита, ангин, тонзиллита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита, пневмонии, плеврита, холецистита и при дисбактериозе кишечника. Можно использовать его и для профилактической обработки свежих ран, особенно хирургических разрезов при оперативном вмешательстве. Препарат рекомендуется использовать только после проведения анализа на микрофлору раны. Чем быстрее начинается лечение бактериофагом, тем оно эффективнее. Желательно обрабатывать бактериофагом именно то место, которое является центром распространения инфекции. Препарат используют для обработки ран или слизистых оболочек, можно ввести п/к вокруг пораженного участка кожи. Такие уколы делаются один раз в сутки или один раз в двое суток. При этом для уколов берут сначала меньшие количества, а потом их увеличивают. Курс от трех до пяти уколов. При лечении закрытых гнойных процессов сначала откачивают гной, а затем в полость вводят препарат.

Бактериофаг псевдомонас аэругиноза (*синегнойный*) представляет собой жидкость, расфасованную в бутылочки по 20, 50 и 100 мл. Бак-

териофаг псевдомонас аэругиноза обладает способностью специфически лизировать бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и обладает иммуностимулирующим действием. Назначается при воспалительных процессах, проходящих с образованием гноя и локализующихся в самых разных местах, при заболеваниях органов дыхательной системы, в оториноларингологии, при хирургических, урогенитальных, энтеральных, септических заболеваниях, гнойно-воспалительных заболеваниях новорожденных. Препарат используют для нормализации микрофлоры внутренних сред организма и с профилактической целью, для обработки послеоперационных и свежеинфицированных ран, для профилактики внутрибольничных инфекций. Применяют для лечения гнойных процессов в мягких тканях, суставах, костях, внутренних органах. Эффективно используется практически при любых заболеваниях, спровоцированных синегнойной палочкой. Наиболее эффективным является комбинирование орального приема и местного применения препарата (делают примочки на больные места, орошают горло, закапывают в уши и т. п.). Для лечения заболеваний органов мочевыделительной системы препарат вливают непосредственно в пораженный орган — в мочевой пузырь, в почечную лоханку. Процедуру проводят один или два раза в день. При лечении заболеваний женских половых органов препарат вливают в матку один раз в день по 5–10 мл.

Бактериофаг коли жидкий (Колифаг) для приема внутрь, местно и наружно применяют во флаконах по 20 или 100 мл, для парентерального введения применяют в ампулах по 2 или 10 мл. Колифаг обладает способностью специфически лизировать энтеропатогенные кишечные палочки (*Escherichia coli*), наиболее значимые в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний. Применяют для лечения и профилактики инфекций кожи и внутренних органов, вызванных кишечной палочкой. Используют при гнойно-септических заболеваниях, гнойно-осложненных ранах, ожогах, абсцессах, флегмонах, фурункулезе, карбункулах, гидраденитах. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении бурсита, тендовагинита, остеомиелита, мастита, плеврита, холецистита, проктита, цистита, пиелита, пиелонефрита, эндометрита, кольпита, сальпингоофорита, энтерита, энтероколита и токсикоинфекций. Используется для профилактики колиинфекций и для профилактической обработки послеоперационных, свежеинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям.

При заболеваниях внутренних органов, энтероколите, дисбактериозе кишечника вводят 3 раза в день за 1 ч до еды. При терапии гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями применяют местно в течение 7–20 дней. Гнойные раны обрабатывают в виде орошений, аппликаций, повязок, вводят через дренаж не менее 1 раза в день. Рекомендуемые дозировки Бактериофага коли приведены в табл. 37.8.

Таблица 37.8

Рекомендуемые дозировки Бактериофага коли

Возраст	Доза на 1 прием (мл)	
	Внутрь	В клизме
До 6 месяцев	5–10	10
От 6 до 12 месяцев	10–15	20
От 1 года до 3 лет	15–20	30
Старше 3 лет и взрослым	20–30	40–60

При абсцессах после вскрытия и удаления гнойного содержимого препарат вводят в количестве меньшем, чем объем удаленного гноя. В дренированные полости ежедневно 1 раз в день 20–200 мл. Для профилактики сепсиса и энтероколита при внутриутробном инфицировании или опасности возникновения внутрибольничной инфекции у новорожденных детей Колифаг применяется в виде клизм 2 раза в день в течение 5–7 дней. Бактериофаг коли жидкий не пригоден для использования при помутнении раствора и наличии хлопьев.

Пиобактериофаг комплексный очищенный жидкий выпускается во флаконах по 20 мл для приема внутрь и наружно (местно); стерильный препарат в ампулах по 10 и 5 мл. Представляет собой смесь фильтратов фаголизатов: стрепто-, стафило-, энтерококков, синегнойной и кишечной палочек, протея (мирабилис и вульгарис) и клебсиелл. Обладает строгой специфичностью, адсорбируется на мембране клетки бактерии, что обеспечивает высокую активность и эффективность препарата. Не подавляет нормальную микрофлору и безопасен для клеток организма человека. Оказывает стимулирующее действие на иммунную систему больного и эффективен при лечении гнойно-септических заболеваний, сопровождающихся иммунодепрессивными состояниями. Применяют для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа, дыхательных путей и легких; хирургических, урогенитальных, энтеральных инфекций; генерализованных и септических заболеваний; гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных, для обработки послеоперационных и свежеинфицированных ран. Дозировки приведены в табл. 37.9.

Таблица 37.9

Рекомендуемые дозировки Пиобактериофага

Возраст	Доза на 1 прием (в мл)	
	Внутрь	В клизме
До 6 месяцев	5	10
От 6 до 12 месяцев	10	20
От 1 года до 3 лет	15	30
От 3 до 8 лет	20	40
Старше 8 лет и взрослым	30	50

Хранят 2 года при температуре от 2 до 8 °С в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте. Замораживание не допускается.

Секстафаг выпускается в стеклянных флаконах по 20 мл. Применяется для лечения заболеваний, вызванных стрептококками, стафилококками, протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллами, а также кишечной палочкой. Бактериофаг поливалентный секстафаг используется для предупреждения и терапии недугов, спровоцированных чувствительной к препарату микрофлорой. Это могут быть воспалительные процессы среднего уха, носовых пазух, горла, бронхов, легких, трахеи. Применяется при инфицированных ранах, термических поражениях кожи, фурункулезе, карбункулезе, флегмоне, абсцессе, бурсите, мастите, инфекционных процессах в костях. Эффективно средство и для лечения инфекционно-воспалительных процессов органов мочевыделения: при кольпите, цистите, эндометрите, уретрите. Поливалентный бактериофаг используют для лечения воспалительных процессов органов зрения, а также при инфекционных заболеваниях органов пищеварительного тракта, при общем заражении крови, при болезнях новорожденных младенцев, спровоцированных вышеописанными микробами. Применяют препарат как орально, так и в виде клизм. Дозировка для взрослых пациентов составляет 50 мл в виде клизмы или 40 мл внутрь. Прием перорально 2–3 раза в день, в виде клизмы 2 раза в день. Для терапии кожных поражений делают примочки с бактериофагом два раза в сутки. Нельзя использовать препарат с осадком или мутный.

Фагодент — это инновационное средство с бактериофагами. Фагодент гель предназначен для гигиены полости рта и антибактериальной защиты десны и слизистой оболочки полости рта. Выпускается гель во флаконе 50 мл с дозатором и защитным колпачком. В состав геля Фагодент входит уникальная коллекция бактериофагов, природных ограничителей размножения бактерий, которые нейтрализуют только патогенную флору в очаге воспаления, нормализуют микробиоценоз полости рта, способствуют восстановлению здоровья десны и возвращению свежего дыхания. Фагодент наносят и втирают в десну. Одна доза препарата прямо вносится в полость рта и равномерно распределяется языком. Фагодент безопасен при проглатывании. Нельзя принимать пищу в течение 40 мин после нанесения геля. После применения Фагодента полость рта не ополаскивают. При применении бактериофаг активно подавляет воспалительный процесс, первый эффект наступает уже через 2–3 ч. Ускоряет процессы заживления после стоматологических процедур. Снижает риск развития воспалительных осложнений после хирургических вмешательств. Не вызывает аллергических реакций. Восстанавливает уникальный индивидуальный баланс микрофлоры полости рта.

37.4. Противотуберкулезные средства

Противотуберкулезные средства — химиотерапевтические вещества, подавляющие рост и жизнедеятельность микобактерий туберкулеза (табл. 37.11).

Туберкулез — хроническая рецидивирующая инфекция человека и животных, при которой микобактерии туберкулеза выделяют токсины, продукты тканевого распада и обусловливают многообразные нарушения нормальной жизнедеятельности и патологические изменения в разных органах и системах. В зависимости от локализации возбудителя выделяют туберкулез органов дыхания и внелегочный туберкулез: лимфатических узлов, кожи, костей и суставов, глаз, органов брюшной полости, половых органов, мочеполовой системы, ЦНС и др. Различают открытую и закрытую формы туберкулеза; 30% населения мира инфицировано микобактерией туберкулеза. При отсутствии лечения болезнь прогрессирует и заканчивается фатально, ежегодно умирает около 4 *млн* человек.

Mycobacterium tuberculosis описана Р. Кохом, поэтому ее еще называют палочкой Коха. Микобактерия передается воздушно-капельным путем при разговоре, кашле и чихании больного, локализуется внеклеточно и внутриклеточно (в тканях, клеточной стенке, цитоплазматической мембране, цитоплазме, макрофагах). Микобактерии туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом, палочки грамположительны, неподвижны, аэробны, спор и капсул не образуют. Палочка Коха очень устойчива в окружающей среде, при температуре 23 °С во влажном и темном месте она сохраняется до 7 лет, в темном и сухом месте сохраняется до 12 месяцев, в уличной пыли и грязи сохраняется до 4 месяцев, на страницах книг — до 3 месяцев, в воде — до 7 месяцев. В почве микобактерия туберкулеза сохраняется до 2 лет, в сыром молоке до 2 недель, в масле и сыре до 1 года. При открытом кипячении мокроты больного микобактерии туберкулеза остаются жизнеспособными в пределах 5 мин, а при пастеризации — в течение 30 мин. Микобактерия туберкулеза наиболее чувствительна к средствам, содержащим хлор (хлорамин и др.), третичные амины, а также к перекиси водорода. В РФ поводят специфическую профилактику путем введения живой вакцины. Вакцинацию проводят внутрикожно у новорожденных на 2–5-й день в роддоме с последующей ревакцинацией в соответствии с утвержденным графиком прививок.

До 40-х годов прошлого столетия туберкулез был практически неизлечим, не было эффективно действующих противотуберкулезных средств. В 1944 г. из культуральной жидкости лучистого грибка З.А. Ваксман выделил стрептомицин. Два года спустя установили противотуберкулезную активность ПАСК, а в 1952 г. была показана эффективность производных гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид). Новая эра в лечении туберкулеза наступила, когда в 1970 г. стали применять рифампицин. Большинство противотуберкулезных препаратов оказывает бактериостатическое, а не бактерицидное действие. Препараты не оказывают воздействия на туберкулезные микобактерии, находящиеся в инкапсулированных очагах казеоза и кавернах с выраженной фиброзной стенкой, так как казеозная и фиброзная ткань лишены кровеносных сосудов, по которым препараты могли бы проникнуть в очаги поражения. Активностью в отношении микобактерий туберкулеза об-

ладает значительное число препаратов, различающихся по происхождению, химической структуре, механизму действия и клинической эффективности. В настоящее время разработана комплексная программа, позволяющая выявить и вылечить заболевание на ранних стадиях его развития.

Основные принципы лечения туберкулеза заключаются в следующем:

- Для получения стойкого лечебного эффекта и предупреждения возможных рецидивов лечение противотуберкулезными препаратами должно начинаться как можно раньше и происходить длительно (от 6 месяцев до 1 года и более).
- Интенсивную терапию проводят в два этапа. Вначале подавляют репликацию активно размножающихся микобактерий, локализованных в основном внеклеточно, и добиваются снижения их численности. Далее воздействуют в основном на оставшуюся бактериальную внутриклеточную популяцию, используя препараты, хорошо проникающие внутрь клеток.
- Для преодоления резистентности микобактерий следует применять комбинированную химиотерапию.
- Необходимо комплексное использование специфических противотуберкулезных препаратов и лекарственных средств из разных фармакологических групп (иммуностимуляторов, гормональных препаратов, муколитических средств и др.).

Существует несколько классификаций противотуберкулезных средств. Наиболее распространена классификация в зависимости от клинической эффективности и переносимости, токсичности противотуберкулезных средств, которые делят на две группы.

1. **Препараты 1-го ряда** — препараты выбора (основные): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин.

2. **Препараты 2-го ряда** — препараты альтернативные (резервные): амикацин, канамицин, этионамид, протионамид, тиоацетазон, ПАСК, рифабутин, циклосерин, флоримицин, офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин.

Противотуберкулезные средства 1-го ряда более активны, однако при их применении довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза. Препараты 2-го ряда менее эффективны, поэтому их назначают при непереносимости основных препаратов или для лечения полирезистентного туберкулеза.

Международный союз борьбы с туберкулезом делит противотуберкулезные средства по клинической эффективности на три группы:

1. Группа А — **препараты высокой эффективности:** изониазид, рифампицин.

2. Группа В — **препараты средней эффективности:** стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин.

3. Группа С — **препараты низкой эффективности:** аминосалициловая кислота, ПАСК, тиоацетазон.

Антибактериальные противотуберкулезные средства по происхождению делят на синтетические средства, антибиотики и фторхинолоны. Синтетические противотуберкулезные средства имеют химическую классификацию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Синтетические противотуберкулезные средства

— Производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК): изониазид (Тубозид), метазид, изоникотиноилгидразин железа сульфат (Феназид), фтивазид

— Производные тиоамида изоникотиновой кислоты: этионамид (Этомид), протионамид (Протомид)

— Производные пиразинкарбоновой кислоты: пиразинамид (Макрозид, Тизамид)

— Производные этилендиамина: этамбутол (Албутол, Эбутол)

— Производные ПАСК: аминосалициловая кислота (АСК), натрия парааминосалицилат (ПАСК), кальция бензамидосалицилат (Бепаск)

— Производные тиосемикарбазона: тиоацетазон (Тибон)

Антибиотики противотуберкулезные

— Аминогликозиды: стрептомицина сульфат, канамицин, амикацин

— Ансамицины: рифампицин (Римпин, Макокс), рифамицин (Отофа), рифабутин (Микобутин), рифапентин (Рифапекс)

— Антибиотики разных химических групп: циклосерин, капреомицина сульфат

Фторхинолоны противотуберкулезные: офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин

Комбинированные противотуберкулезные средства:

— Изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид (Фтизопирам B_6)
— Рифампицин + изониазид + пиридоксина гидрохлорид (Рифакомб, Тубавит)
— Рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид (Протуб-4)
— Рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Изокомб, Ласлонвита)
— Изониазид + ломефлоксацина гидрохлорид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Ломекомб, Протуб-Ломе)

Основное отличие синтетических противотуберкулезных средств от других химиотерапевтических средств заключается в спектре действия: синтетические средства активны только в отношении микобактерий, а другие препараты обладают широким спектром антимикробного действия.

Изониазид — основной представитель производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств.

Механизм действия изониазида заключается в ингибировании ферментов, необходимых для синтеза миколевых кислот, являющихся основным структурным фрагментом клеточной стенки микобактерий туберкулеза. Так как синтез миколевых кислот наиболее интенсивно происходит в растущих клетках, изониазид в отношении последних оказывает бактерицидное действие; на клетки, находящиеся в состоянии покоя, — бактериостатическое. Для изониазида характерна высокая избирательность химиотерапевтического действия, так как в тканях макроорганизма и у других микроорганизмов миколевые кислоты отсутствуют.

O
C NH—NH_2
N

Изониазид

Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 1–4 ч после приема внутрь. Изониазид легко проникает через ГЭБ и обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма. Препарат метаболизируется в печени путем ацетилирования. Ацетилированная форма изониазида не обладает химиотерапевтической активностью. Установлено, что скорость ацетилирования обусловлена генетически. У «быстрых ацетиляторов» средний период полувыведения изониазида меньше 1 ч, в то время как у «медленных ацетиляторов» — 3 ч. «Быстрым ацетиляторам» препарат назначают в более высоких дозах. Изониазид выводится преимущественно почками. Препарат используют при всех формах туберкулеза. Вводят его обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости препарат применяют в/в и в/м. При применении изониазида могут возникать разнообразные побочные эффекты. Наиболее часто побочные эффекты проявляются в отношении центральной и периферической нервной системы (невриты, мышечные подергивания, бессонница, психические нарушения, расстройства памяти). Возникновение периферических нейропатий связывают с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, а нарушения со стороны ЦНС — с возникающим недостатком ГАМК (предполагают, что изониазид нарушает переход глутамата в ГАМК). Изониазид обладает гепатотоксическим действием, в ряде случаев может вызвать лекарственный гепатит. При применении препарата возможны кожные аллергические реакции. Для предупреждения и уменьшения побочных эффектов изоназида рекомендуется прием витаминов B_1 и B_6, а также глутаминовой кислоты. Препарат противопоказан при эпилепсии, склонности к судорожным припадкам, нарушении функции печени и почек.

Рифампицин (Римпин, Макокс) — полусинтетический антибиотик макроциклической структуры, обладающий широким спектром антибактериальной активности. Препарат активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры, некоторых грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Механизм действия: рифампицин ингибирует бактериальную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, что приводит к торможению синтеза РНК у микобактерий. На человеческую РНК-полимеразу рифампицин не дей-

ствует. В малых дозах препарат оказывает бактериостатическое действие, в больших — бактерицидное.

Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность при приеме натощак составляет 95%, но снижается в присутствии пищи. Препарат проникает в различные органы и ткани, проходит через ГЭБ. В печени рифампицин метаболизируется с образованием активного диацетилированного метаболита. Из организма выводится с мочой и желчью. Рифампицин используют при легочной и внелегочной формах туберкулеза в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулезными средствами. Назначают рифампицин внутрь и в/в. При применении рифампицина возможны нарушения функции печени; тромбоцитопения, анемия; гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия). Кроме того, препарат вызывает диспептические расстройства (тошноту, рвоту, диарею), снижение аппетита, нарушение зрения, а также окрашивает мочу, слюну, слезную жидкость, контактные линзы в красно-оранжевый цвет.

Этамбутол (Эбутол) — синтетическое противотуберкулезное средство. По химическому строению является производным этилендиамина. Этамбутол оказывает выраженное туберкулостатическое действие, на другие микроорганизмы не действует. Препарат подавляет размножение микобактерий, устойчивых к стрептомицину и изониазиду.

$$HOH_2C-\underset{\displaystyle C_2H_5}{\underset{|}{CH}}-NH-(CH_2)_2-NH-\underset{\displaystyle C_2H_5}{\underset{|}{CH}}-CH_2OH\cdot 2HCl$$

Этамбутол

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, проникает в большинство тканей и жидкостей организма, проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно почками. Назначается внутрь.

При применении этамбутола может усилиться кашель, увеличиться количество мокроты, могут появиться диспептические явления, головная боль, ухудшиться острота зрения. В процессе лечения необходим систематический контроль остроты зрения, цветоощущения и других офтальмологических показателей.

Пиразинамид (Тизамид) — синтетическое средство, оказывающее туберкулостатическое действие. На другие микроорганизмы препарат не влияет. Устойчивость к пиразинамиду возникает быстро. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, быстро проникает во все ткани и биологические жидкости, метаболизируется преимущественно в печени, выводится почками. При применении препарата часто возникают диспептические явления. Пиразинамид способен вызывать гиперурикемию, проявляющуюся артралгией и миалгией. Кроме того, препарат оказывает гепатотоксическое действие.

Этионамид (Этомид) и *протионамид* (Тревентикс) — близкие по структуре синтетические препараты, являющиеся производными изоникотиновой кислоты.

Этионамид *Протионамид*

Препараты оказывают бактериостатическое действие. Тормозят развитие устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам и обладают синергизмом по отношению к ним. Они хорошо всасываются из ЖКТ, проникают во многие органы и ткани, способны также проникать в инкапсулированные образования и полости. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками. Применение препаратов может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами, нарушениями функций печени, сонливостью, галлюцинациями.

Тиоацетазон (Тибон) — синтетическое средство, оказывающее бактериостатическое действие в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя лепры. В связи с высокой токсичностью препарат применяют ограниченно: назначают обычно в сочетании с изониазидом, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами для повышения терапевтического эффекта и уменьшения возможности появления резистентных форм микобактерий туберкулеза. При лечении тиоацетазоном возможны головная боль, тошнота, дерматиты, ухудшение аппетита. В редких случаях могут быть гематологические нарушения.

Аминосалициловая кислота (АСК) и *парааминосалициловая* кислота (ПАСК) применяются в виде натриевой или кальциевой соли.

Натрия парааминосалицилат

Препараты оказывают туберкулостатическое действие на микобактерии туберкулеза. В основе туберкулостатического действия лежит антагонизм к парааминобензойной кислоте, являющейся фактором роста микобактерий. Действуют только на микобактерии, находящиеся в состоянии активного роста. Препараты хорошо всасываются при приеме внутрь, но оказывают выраженное раздражающее действие на слизистую ЖКТ. Метаболизируются в печени и частично в ЖКТ. Экскретируются с мочой. Применяют при всех формах и локализации туберкулеза, лекарственно-резистентном туберкулезе, в составе комбинированной химиотерапии. Наиболее часто побочные эффекты ПАСК проявляются диспептическими расстройствами (тошнотой, рвотой, диареей). Возможны осложнения аллергического характера (дерматиты, астматические явления, лихорадка).

Стрептомицин, канамицин и *амикацин* — антибиотики, относящиеся к группе аминогликозидов (см. п. 37.1 «Антибиотики»). Препарат 2-го поколения — гентамицин — на микобактерии не действует. Применяют эти препараты главным образом для лечения впервые выявленного туберкулеза легких и туберкулезных поражений других органов. Привыкание микобактерий туберкулеза к аминогликозидам развивается довольно быстро. Стрептомицина сульфат вводят в/м, интратрахеально и внутрикавернозно, а канамицина сульфат — в/м. Применение этих препаратов характеризуется высокой токсичностью (нефро-, ото-, вестибуло- и нейротоксичностью).

Капреомицина сульфат (Капастат, Лайкоцин) — природный антибиотик из группы гликопептидов. Действует бактериостатически на микобактерии, локализованные внеклеточно, и оказывает бактерицидное действие на внутриклеточные микобактерии. Нарушает рибосомальные функции, подавляя синтез белков. Плохо всасывается в ЖКТ, при в/м введении C_{max} в сыворотке крови достигает через 2 ч. Применяют как резервный препарат. При его использовании могут возникать нарушения электролитного обмена, ототоксичность, нефротоксичность и аллергические реакции.

Циклосерин (Майзер) — антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceous*. В настоящее время циклосерин получают синтетически.

H_2N —, =O, NH, O

Циклосерин

По химической структуре представляет собой D-4-амино-3-изоксазолидинон. Циклосерин действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов, ингибируя фермент, ответственный за синтез D-аланина. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия: угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Наиболее ценным его свойством является активность в отношении микобактерий туберкулеза. Устойчивость к циклосерину развивается медленно. Циклосерин хорошо всасывается при приеме внутрь, создает высокие концентрации в плазме крови, проникает в различные ткани и жидкости организма, проходит через ГЭБ, выводится почками. Препарат применяется внутрь. При использовании циклосерина часто возникают побочные эффекты. Наиболее часто возникают нейротоксические реакции (головная боль, головокружение, дезориентация; в тяжелых случаях — нарушения зрения, депрессия, психоз). Для профилактики этих нарушений назначают пиридоксин и глутаминовую кислоту.

Офлоксацин и *ломефлоксацин* — синтетические антибактериальные средства из группы фторхинолонов, активные в отношении микобактерий туберкулеза (см. п. 37.2.2 «Хинолоны / фторхинолоны»). Препараты применяют в комплексной терапии туберкулеза.

В настоящее время при лечении туберкулеза наиболее часто используют комбинированные препараты. Они рекомендованы ВОЗ в связи с широким развитием резистентных форм туберкулеза. Комбинированные трех- и четырехкомпонентные противотуберкулезные препараты представляют собой различные сочетания препаратов первых двух групп в таблетиро-

ванной форме для приема внутрь 1 раз в сутки, например: изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид (Фтизопирам B_6); рифампицин + изониазид + пиридоксина гидрохлорид (Рифакомб, Тубавит); рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид (Протуб-4); рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Изокомб, Ласлонвита); изониазид + ломефлоксацина гидрохлорид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Ломекомб, Протуб-Ломе).

Применение комбинированной терапии для лечения различных форм туберкулеза позволяет расширить локализацию спектра действия, уменьшить выраженность нежелательных побочных эффектов, снизить продолжительность курсового лечения, предупредить возникновение возможных рецидивов, а самое главное — преодолеть резистентность микобактерий к противотуберкулезным препаратам и получить стойкий лечебный эффект. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарственными средствами разных групп приведено в табл. 37.10.

Таблица 37.10

Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими лекарственными средствами

Противотуберкулезные препараты	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Изониазид	Алкоголь, спиртосодержащие препараты	Снижение противотуберкулезного эффекта и увеличение гепатотоксического действия
	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта
	Рифампицин, этионамид	Увеличивается вероятность гепатотоксического действия
	Карбамазепин, фенитоин	Повышение токсичности взаимодействующих препаратов
	Пиридоксин	Ослабление действия пиридоксина
	Циклосерин	Усиление нейротоксичности
Рифампицин	Антикоагулянты непрямого действия	Ослабление эффекта антикоагулянтов
	Кларитромицин	Повышение концентрации рифампицина в крови, уменьшить дозу до 300 мг в сутки
	Оральные контрацептивы	Снижение эффективности оральных контрацептивов
	Пероральные гипогликемические средства, дигоксин, циклоспорин, азатиоприн	Снижение эффективности взаимодействующих препаратов

Окончание табл. 37.10

Противо-туберкулезные препараты	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Этамбутол	Этионамид	Антагонизм, повышение токсичности этамбутола
	Изониазид, фтивазид	Замедление развития устойчивости микобактерий туберкулеза
Этионамид, протионамид	Изониазид, рифампицин	Увеличивается вероятность гепатотоксического действия
	Циклосерин, спиртосодержащие препараты	Повышение риска нейротоксичности, учащение судорог
Пиразинамид	Фторхинолоны	Усиление противотуберкулезного действия
	Аллопуринол	Ослабление действия данных препаратов
ПАСК	Рифампицин, эритромицин	Нарушение всасывания антибиотиков
	Витамин B_{12}	Нарушение всасывания витамина B_{12}, возможно развитие анемии
Циклосерин	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта
Капреомицин	Гликопептиды, аминогликозиды, полимиксины	Повышение риска ото-, нефро- и нейротоксичности. Риск остановки дыхания

Таблица 37.11

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Изониазид (*Isoniazidum*)	Тубазид	Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3 г Ампулы по 5 мл 10% р-ра	Проконсультироваться с врачом при появлении кожного зуда, тошноты, рвоты. Не принимать алкогольные напитки во время лечения препаратом
Рифампицин (*Rifampicinum*)	Рифампин	Капсулы по 0,05 и 0,15 г Ампулы 0,15 г	Внутрь принимать за 1 ч до еды (или через 2 ч после еды). Во время лечения препаратом возможно окрашивание мочи, слез, слюны и мокроты в красно-оранжевый цвет
Пиразинамид (*Pirazinamidum*)	Тизамид	Таблетки по 0,5 и 0,75 г	Принимать внутрь после еды по 1 г 2 раза в день

Окончание табл. 37.11

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Этамбутол (*Aethambutolum*)	Эбутол	Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,4 г	В период лечения необходимо контролировать остроту зрения
Этионамид (*Aethionamidum*)	Этомид	Таблетки 0,25 г	Препарат желательно принимать перед сном, запивая апельсиновым соком или молоком
Натрия парааминосалицилат (*Natrii paraaminosalicylas*)	ПАСК	Таблетки 0,5 г Флаконы по 250 и 300 мл 3% р-ра	Таблетки следует принимать с молоком или щелочной минеральной водой
Циклосерин (*Cycloserinum*)	Майзер	Таблетки и капсулы по 0,25 г	Принимать внутрь натощак или во время еды, не принимать двойных доз

ГЛАВА 38

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые средства — это группа химиотерапевтических ЛС природного или синтетического происхождения, обладающих активностью в отношении микромицетов (табл. 38.2). Микромицеты представляют собой микроскопические грибы и грибообразные организмы, которые по своей систематической принадлежности относятся к царству Грибов. Сам термин «микромицеты» не несет в себе никакой таксономической функции и введен исключительно для практического удобства. Микромицеты, как и все грибы, относятся к эукариотическим организмам и имеют свои определенные особенности строения клеточной стенки. Клеточная стенка грибов содержит в своем составе полисахаридный компонент — β-глюкан, хитин и эргостерол — аналог животного холестерола. Ввиду уникального строения клеточной стенки грибов, тактика воздействия на грибковые организмы с помощью фармакологических агентов будет в значительной мере отличаться от таковой в случае бактериальной инфекции. Основными мишенями противогрибковых средств будут являться: 1) эргостерол

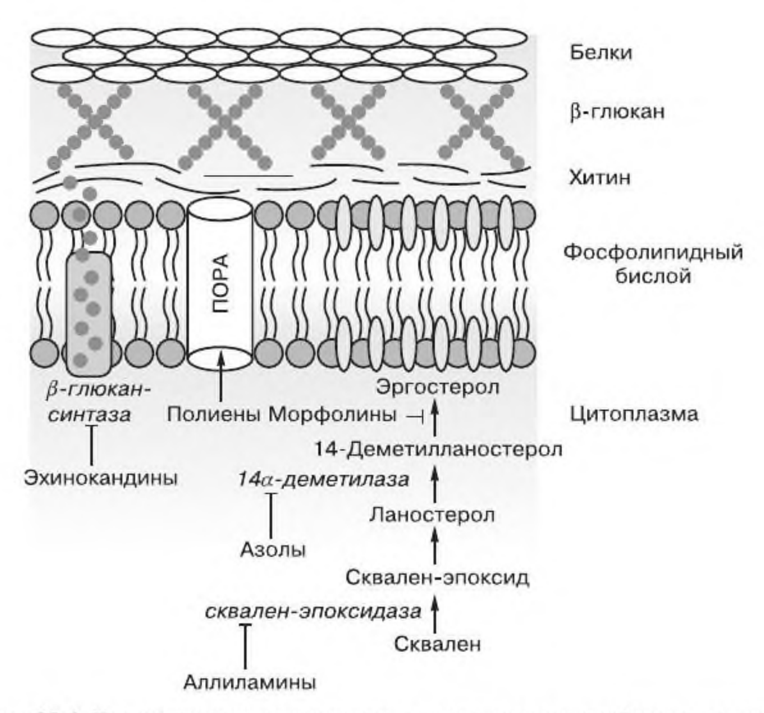


Рис. 38.1. Точки приложения основных групп противогрибковых средств

и ферменты, ответственные за его биосинтез; 2) β-глюкан; 3) митотическое веретено деления (рис. 38.1).

Царство Грибов насчитывает более 200 000 различных видов, которые включают в себя условно-патогенные и патогенные для человека организмы: кандиды, дерматомицеты, аспергиллы, гистоплазмы, криптококки и др. Наиболее частым фактором, способствующим развитию грибковой инфекции, является снижение функциональной активности иммунной системы: СПИД, снижение иммунного статуса на фоне иммуносупрессивной фармакотерапии и другие иммунодефицитные состояния.

Грибковые инфекции могут быть классифицированы по нескольким признакам: локализации возбудителя, пути проникновения в организм человека или вирулентности. По локализации возбудителя грибковые инфекции можно разделить на четыре группы в зависимости от типа и степени вовлеченности ткани: 1) поверхностные микозы; 2) кожные микозы; 3) подкожные микозы; 4) системные (глубокие) микозы.

В зависимости от пути проникновения в организм грибковые инфекции могут быть эндогенными или экзогенными. Во втором случае патогенные штаммы грибов попадают в организм аэрогенным путем, либо через кожные покровы. Грибковые инфекции могут быть вызваны разными по вирулентности патогенными или условно-патогенными штаммами (табл. 38.1).

Таблица 38.1

Основные возбудители грибковых инфекций и их краткая характеристика

Название инфекции	Возбудитель	Краткая описательная характеристика	Противогрибковые препараты, активные в отношении данного возбудителя
Гистоплазмозы	*Histoplasma capsulatum* *Histoplasma duboisii*	Природно-очаговые глубокие микозы, характеризующиеся преимущественным поражением дыхательных путей, кожи, подкожной жировой клетчатки и костей. Источники инфекции: почва, гнезда и помет голубей, фруктовый сок, молоко, масло	Амфотерицин В Кетоконазол
Криптококкозы	*Cryptococcus neoformans* *Cryptococcus laurentii*	Имеют защитную капсулу от действия фагоцитов и гуморальных защитных факторов. Не образуют токсинов. Первично поражают легкие, затем лимфоузлы. На фоне сниженной активности клеточного иммунитета могут вызывать грибковый менингит. Около 80% случаев грибкового менингита приходится на больных СПИДом. Источники инфекции: почва, помет голубей, ягоды, листья, овощи	Флуконазол Амфотерицин В

Окончание табл. 38.1

Название инфекции	Возбудитель	Краткая описательная характеристика	Противогрибковые препараты, активные в отношении данного возбудителя
Аспергиллезы	*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus flavus* *Aspergillus niger* *Aspergillus terreus* и т. д. Всего около 20 патогенных штаммов	Находятся в почве, воздухе, воде, на гниющих растениях, орехах. Имеют разнообразные ферменты, обусловливающие их патогенные свойства (коллагеназу, протеазу, эластазу, кислую фосфатазу и др.). Способны выделять токсины (афлатоксины), которые обладают канцерогенными свойствами и могут вызывать цирроз печени. Как правило, поражают легкие и прилежащие сосуды. Если иммунный ответ недостаточный, то инфекция может распространиться в ЦНС, эндокард, носовую полость и пазухи носа	Амфотерицин В Итраконазол Каспофунгин
Кандидозы	*Candida albicans* *Candida glabrata* *Candida tropicalis* *Candida parapsilosis*	Являются представителями нормофлоры. Как правило, поражают слизистые оболочки. Кандидозы могут возникать вследствие антибиотикотерапии или применения иммуносупрессоров	Нистатин Клотримазол Кетоконазол Каспофунгин Итраконазол Флуконазол
Споротрихозы	*Sporothrix schenckii*	Хроническое заболевание с поражением кожи, подкожной жировой клетчатки, лимфоузлов и внутренних органов. Возбудитель распространяется лимфогенным путем. Источники инфекции: почва, гниющая растительность, древесина (тропики и субтропики)	Калия йодид Амфотерицин В Итраконазол

КЛАССИФИКАЦИЯ

Полиены: нистатин, натамицин, амфотерицин В

Азолы:

— Системные: кетоконазол (Низорал), флуконазол (Флюкостат, Дифлюкан), итраконазол (Ирунин, Орунгал), вориконазол (Вифенд)

— Местные: клотримазол, миконазол, бифоназол

Аллиламины: тербинафин (Ламизил), нафтифин (Экзодерил)

Эхинокандины: каспофунгин (Кансидас)

Морфолины: аморолфин (Лоцерил)

Прочие противогрибковые средства: гризеофульвин, циклопирокс

38.1. Полиены

Механизм действия полиенов связан с нарушением целостности фосфолипидного бислоя. Препараты связываются с эргостеролом и образуют пору в мембране, через которую клетка гриба теряет ценные ионы K^+ и Mg^{2+}, что в конечном счете приводит к ее гибели. Характер действия зависит от доз и может быть фунгицидным или фунгистатическим.

В целом спектр противогрибковой активности полиенов включает в себя аспергиллы, криптококки, гистоплазмы, кандиды, споротриксы, бластомицеты и возбудителей неуточненных микозов, т. е. полиены применяются для эмпирической противогрибковой терапии.

Амфотерицин B — противогрибковый препарат полиеново-макролидной структуры, применяется в/в при тяжелых формах системных микозов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями, а также для эмпирической противогрибковой терапии и лечения лейшманиоза.

Токсичность препарата в значительной мере обусловлена его способностью связываться со стеролами клеточных мембран, преимущественно с эргостеролом грибов, но также амфотерицин B может взаимодействовать и с холестеролом животных клеток. Обычные формы амфотерицина B обладают выраженной нефротоксичностью, вызывают анемию, озноб и лихорадку. Для снижения токсичности препарата была разработана липосомальная форма амфотерицина B, которая реже вызывает перечисленные побочные эффекты, поскольку высвобождение препарата из липосомальной формы происходит только при контакте с клеткой гриба. Предупредить развитие лихорадки можно предварительным введением парацетамола или гидрокортизона. Развитие анемии связывают со снижением продукции эритропоэтина в организме, поэтому одним из методов ее коррекции может служить введение рекомбинантного эритропоэтина. Нефротоксическое действие, как правило, сопровождается потерей ионов K^+ и может потребовать мер, направленных на восстановление водно-электролитного баланса.

Нистатин и *натамицин* применяются местно или внутрь при кандидозах кожи, полости рта, глотки и кишечника (активны преимущественно в отношении *Candida* spp.). Побочные эффекты представлены осложнениями, связанными с путем введения: раздражение кожи, слизистых оболочек, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, реакции гиперчувствительности.

38.2. Азолы

Азолы нарушают биосинтез эргостерола — одного из основных компонентов клеточной стенки грибов, ингибируя фермент 14-α-деметилазу, который катализирует реакцию превращения ланостерола в 14-деметилланостерол. Обладают фунгистатическим действием.

Спектр противогрибковой активности азолов включает *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus*

neoformans, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii* и некоторые другие виды грибов. Азолы также активны в отношении некоторых грамположительных кокков и коринебактерий.

Следует отметить, что спектр противогрибковой активности внутри группы варьирует. Так, *кетоконазол* не обладает активностью в отношении аспергилл, *флуконазол* действует преимущественно на кандиды, криптококки и дерматомицеты, а *вориконазол* проявляет активность в отношении кандид и аспергилл, резистентных к другим препаратам из группы азолов. Препараты для местного применения действуют преимущественно на кандиды, дерматомицеты, некоторые грамположительные кокки и коринебактерии.

Показания к применению системных азолов определяются не только способом введения, но и особенностями фармакокинетики отдельных препаратов. Так, флуконазол проходит через ГЭБ и создает высокие концентрации в ЦНС, что делает его препаратом выбора при криптококковом менингите. Кроме того, флуконазол, в отличие от кетоконазола и вориконазола, создает высокие концентрации в моче, и это дает ему преимущества в терапии системных микозов, локализованных в мочеполовой системе. *Итраконазол* обладает высокой липофильностью и накапливается в большом количестве в печени, почках, коже, ногтевых пластинках и легких.

Системные азолы применяют при кандидозах кожи, слизистых и пищевода, отрубевидном лишае, дерматомикозах (кетоконазол), грибковых инфекциях ногтей (итраконазол), криптококкозе (флуконазол, итраконазол), споротрихозе (флуконазол, итраконазол), бластомикозе (флуконазол), для эмпирической противогрибковой терапии.

Азолы для местного применения назначают для терапии кандидоза кожи, рта и глотки.

Побочные эффекты при терапии азолами: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея, гепатотоксичность, тромбоцитопения и агранулоцитоз, застойная сердечная недостаточность (итраконазол), гинекомастия, импотенция у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин (кетоконазол), нарушения зрения и фотофобия (вориконазол), раздражение путей введения (местные азолы).

38.3. Аллиламины

Ингибируют грибковую скваленэпоксидазу, нарушая биосинтез эргостерола на ранних стадиях. Характер действия преимущественно фунгицидный. Спектр противогрибковой активности включает дерматомицеты, кандиды, возбудителей хромомикоза и споротрихоза.

Тербинафин (ламизил) применяется внутрь и местно. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, обладает высокой биодоступностью, которая снижается примерно на 40% при первом прохождении через печень. За счет

ярко выраженных липофильных свойств тербинафин распределяется во многие ткани, накапливаясь в коже, ногтевых пластинках и жировой ткани. Назначается для лечения онихомикозов (грибков ногтей), эффективность препарата повышается в комбинации с аморолфином. Кроме того, тербинафин применяется в лечении стригущего лишая, грибка стопы, дерматомикозов.

Побочные эффекты: головная боль, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, сыпь, повышение печеночных трансаминаз, нейтропения.

Нафтифин (экзодерил) применяется только местно для лечения онихомикозов и кандидозов кожи. Побочные эффекты: зуд, жжение, покраснение и сухость кожи.

38.4. Эхинокандины

Механизм действия эхинокандинов связан с нарушением биосинтеза полисахарида клеточной стенки — β-глюкана за счет ингибирования фермента β-глюкансинтазы. В результате этого нарушается целостность клеточной стенки и возникает осмотическая нестабильность, что приводит к гибели грибковой клетки. Клинически значимой считается активность в отношении *Aspergillus* spp. и *Candida* spp.

Каспофунгин (Кансидас) представляет собой полусинтетический водорастворимый продукт ферментации *Glarea lozoyensis*. Препарат плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому вводится только внутривенно. Метаболизируется в печени путем гидролиза и N-ацетилирования, метаболиты выводятся почками и кишечником. Применяется в качестве средства второй линии для лечения инвазивных кандидозов и аспергиллезов при наличии устойчивости или противопоказаний к применению амфотерицина В и вориконазола. Препарат, как правило, хорошо переносится. К наиболее характерным побочным эффектам можно отнести аллергические реакции, флебит, лихорадку, повышение печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

38.5. Морфолины

Ингибируют ферменты С14-стеролредуктазу и С78-изомеразу, ответственные за поздние стадии синтеза эргостерола. Характер действия зависит от концентрации — могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Спектр противогрибковой активности включает кандиды, криптококки, дерматомицеты и некоторые другие виды грибов.

Аморолфин (Лоцерил) применяется только местно при онихомикозе в виде лака для ногтей. Эффективность лечения можно повысить путем комбинированного применения с тербинафином.

Побочные эффекты: зуд, жжение, покраснение кожи около ногтя.

38.6. Прочие противогрибковые средства

Гризеофульвин связывается с белком тубулином и нарушает структуру митотического веретена деления, а также синтез нуклеиновых кислот в грибковой клетке. Спектр противогрибковой активности включает *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., то есть к препарату чувствительны только дерматомицеты. Препарат хорошо всасывается при пероральном приеме и создает высокие концентрации в клетках кожи, волос, ногтей, поскольку обладает способностью связываться с вновь образовавшимся кератином и в виде комплекса с ним поступает в прокератиновые клетки. Применяется при грибковых инфекциях, вызванных дерматомицетами.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, аллергические реакции, фотодерматит, лейкопения, гепатотоксичность.

Циклопирокс проникает в грибковую клетку и замещает азотистое основание урацил в молекуле РНК, нарушая биосинтез белков и ДНК. Препарат активен в отношении *Candida* spp. и дерматомицет. При местном применении циклопирокс быстро проникает в кожу и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, при нанесении на большие участки может незначительно всасываться в системный кровоток. Применяется при дерматомикозах, онихомикозах, грибковом вагините и грибке стопы. Побочные эффекты: жжение, зуд, раздражение и сухость кожи в местах нанесения.

Таблица 38.2

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Амфотерицин В (*Amphotericinum B*)	Амфотерицин В	Флаконы по 10 мл с лиофилизатом для приготовления р-ра для инфузий 50 000 ЕД Мазь для наружного применения 30 000 ЕД/г в тубах по 15 г	При системном введении необходим систематический контроль функции почек, печени, состава крови и уровня калия в крови
Нистатин (*Nystatinum*)	Нистатин	Мазь для наружного применения 100 000 ЕД/г в тубах алюминиевых по 10, 15 и 30 г Суппозитории вагинальные по 250 000 и 500 000 ЕД	При грибковых заболеваниях влагалища рекомендуется одновременное лечение полового партнера. В период лечения следует избегать половых контактов. Во время менструации лечение прерывать не следует

Продолжение табл. 38.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
		Суппозитории ректальные по 250 000 и 500 000 ЕД Таблетки, покрытые оболочкой, по 500 000 ЕД	
Кетоконазол (*Ketoconazolum*)	Низорал	Таблетки по 200 мг Шампунь 2% во флаконах по 25 и 60 мл	При лечении кетоконазолом (таблетками) возможно головокружение, рекомендуется воздержаться от занятий, требующих концентрации внимания
Флуконазол (*Fluconazolum*)	Дифлюкан	Капсулы 50, 100 и 150 мг Флаконы с порошком для приготовления суспензии для приема внутрь 50 мг/5 мл Флаконы с р-ром для в/в введения 2 мг/мл	Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении Дифлюкана 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней следует обратиться к врачу
Вориконазол (*Voriconazolum*)	Вифенд	Флаконы с лиофилизатом по 200 мг для приготовления р-ра для инфузий Флаконы с порошком для приготовления суспензии для приема внутрь 40 мг/мл Таблетки, покрытые оболочкой, по 50 и 200 мг	Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, в том числе туман перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения действий, требующих концентрации внимания, как, например, управления автомобилем или использования сложной техники
Клотримазол (*Clotrimazolum*)	Клотримазол	Гель для наружного применения 1% в тубах алюминиевых по 20 и 40 г Крем 1% в тубах алюминиевых по 20 г Мазь для наружного применения 1% в тубах алюминиевых по 15 г	Следует избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз. Избегать применения на участках с нарушением целостности кожных покровов. После нанесения крема не следует использовать герметические повязки. Для профилактики реинфекции

Продолжение табл. 38.2

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
		Флаконы по 15 мл с 1% р-ром для наружного применения Суппозитории вагинальные по 100 мг Таблетки вагинальные по 100, 200 и 500 мг	рекомендуется одновременное лечение полового партнера. Не назначают интравагинально при менструации. Появление раздражения или признаков повышенной чувствительности требует прекращения лечения. При отсутствии клинического улучшения в течение 4 недель следует провести микробиологическое исследование для подтверждения диагноза и исключения другой причины заболевания
Тербинафин (*Terbinafinum*)	Ламизил	Крем для наружного применения 1% в тубах по 15 г Спрей для наружного применения 1% по 30 мл во флаконах Таблетки по 250 мг	Пациенты, принимающие тербинафин, должны быть предупреждены о возможности фотосенсибилизации кожи. Необходимо разъяснить пациентам, что во время лечения тербинафином следует как можно меньше подвергаться естественному или искусственному (солярий, фототерапия с применением ультрафиолетового излучения) ультрафиолетовому облучению
Нафтифин (*Naftifinum*)	Экзодерил	Крем для наружного применения 1% в тубах алюминиевых по 15 и 30 г Раствор для наружного применения 1% по 10 и 20 мл во флаконах	Используют только наружно. Следует избегать попадания на слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости и др. Не следует употреблять герметичные повязки или обертывание пораженных поверхностей без консультации врача. При возникновении признаков гиперчувствительности лечение отменяют
Аморолфин (*Amorolfinum*)	Лоцерил	Лак для ногтей 5% во флаконах	Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей и искусственными ногтями. При работе с органическими растворителями следует надевать непроницаемые перчатки

Окончание табл. 38.2

Наименование препарата	**Патентованное (торговое) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Циклопирокс (*Cyclopiroxum*)	Батрафен	Крем для наружного применения 1% в тубах алюминиевых по 15 г Лак для ногтей 8% во флаконах	Избегать контакта крема с глазами. Для предотвращения высыхания лака следует плотно закрывать крышку после использования. Чтобы крышка не прилипала, избегать попадания лака на резьбу. После открытия флакона препарат можно использовать в течение 6 месяцев при соблюдении условий хранения. Во время лечения не рекомендуется использовать косметический лак для ногтей

ГЛАВА 39

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Противовирусные средства — это группа химиотерапевтических лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения вирусных заболеваний (табл. 39.1).

Вирусы — неклеточные микроорганизмы, состоящие из одно- или двухцепочечной молекулы ДНК или РНК, заключенной в белковую оболочку — капсид. Некоторые вирусы помимо основной оболочки могут иметь дополнительную, которая состоит из комплекса гликопротеинов самого вируса, а также фосфолипидов и белков клеточных мембран хозяина — суперкапсид. Вирусы являются внутриклеточными организмами, которые для воспроизведения используют синтезирующий аппарат клетки хозяина. Жизненный цикл вируса представлен следующими основными стадиями: 1) вход вируса в клетку-хозяина, который включает стадии адгезии и проникновения в цитоплазму; 2) декапсидация или сброс оболочки, который необходим для высвобождения вирусного генома; 3) транскрипция вирусного генома, которая обеспечивает воспроизведение вирусной нуклеиновой кислоты с помощью ядерного аппарата клетки-хозяина; 4) трансляция вирусных протеинов, ответственная за синтез ранних (регуляторных) и поздних (структурных) белков; 4) посттрансляционная модификация, которая включает протеолитическое расщепление больших белков на отдельные функциональные молекулы, миристоилирование и гликозилирование белков; 5) сборка компонентов вириона; 6) выход вируса из клетки-хозяина.

На сегодняшний день разработано большое количество противовирусных фармакологических агентов, которые обладают селективной токсичностью в отношении вирусов и способны действовать практически на всех стадиях жизненного цикла вируса (рис. 39.1).

Противовирусные препараты классифицируются по преимущественной активности в отношении конкретных вирусных заболеваний: противогриппозные, противогерпетические, противоцитомегаловирусные; средства, применяемые при вирусных гепатитах; антиретровирусные средства (применяемые при ВИЧ-инфекциях).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Противогриппозные средства

— Блокаторы М2-канала (адамантаны): амантадин (Мидантан), римантадин (Ремантадин)

— Ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза)

— Прочие средства: умифеновир (Арбидол), кагоцел, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)

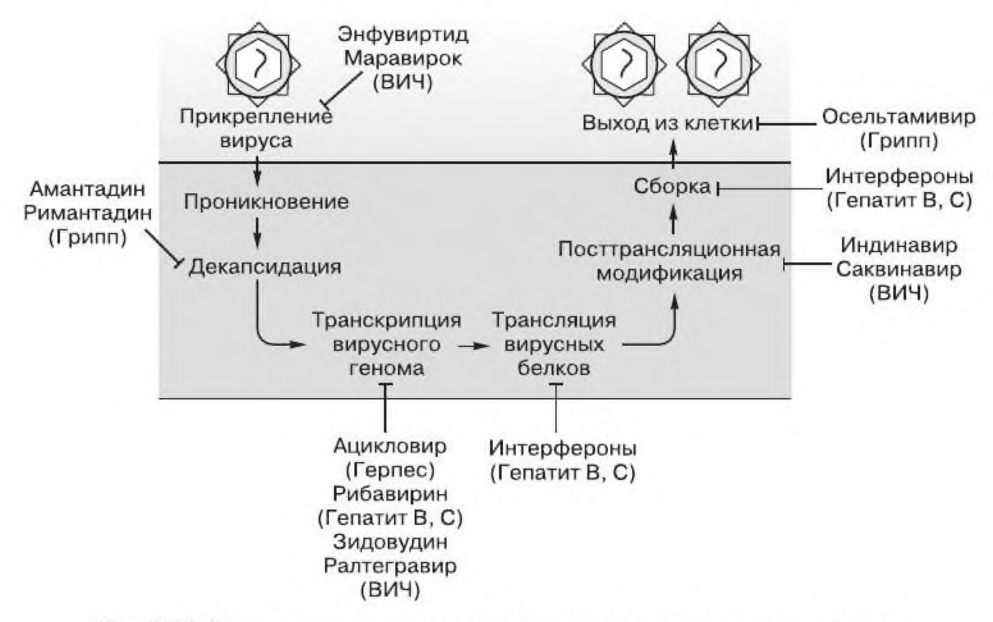


Рис. 39.1. Точки приложения некоторых групп противовирусных средств

Противогерпетические средства

— Аналоги нуклеозидов: ацикловир (Зовиракс), валацикловир (Валтрекс), пенцикловир (Фенистил пенцивир), фамцикловир (Фамвир)

— Средства растительного происхождения: панавир

Противоцитомегаловирусные средства: ганцикловир (Цимевен, Зирган), валганцикловир (Вальцит)

Средства, применяемые при вирусных гепатитах

— Интерфероны: интерферон-α-2a (Роферон), интерферон-α-2b (Интрон А), пегилированный интерферон-α-2a (Пегасис), пегилированный интерферон-α-2b (Пегинтрон)

— Препараты разных фармакологических групп: рибавирин (Ребетол, Виразол, Девирс), ламивудин (Эпивир), телбивудин (Себиво), энтекавир (Бараклюд), тенофовир (Виреад)

Антиретровирусные средства

— Ингибиторы слияния: энфувиртид (Фузеон)

— Ингибиторы корецепторов: маравирок (Целзентри)

— Ингибиторы обратной транскриптазы:

- *Нуклеозидные*: зидовудин (Ретровир), ставудин (Зерит), ламивудин (Эпивир), тенофовир (Виреад)
- *Ненуклеозидные*: невирапин (Вирамун), эфавиренз (Стокрин)

— Ингибиторы интегразы: ралтегравир (Исентресс), долутегравир (Тивикай)

— Ингибиторы протеазы ВИЧ: саквинавир (Инвираза), ритонавир (Норвир), индинавир (Криксиван), дарунавир (Презиста), типранавир (Аптивус)

39.1. Противогриппозные средства

39.1.1. Блокаторы М2-канала (адамантаны)

Амантадин (Мидантан) и *римантадин* (Ремантадин) — противогриппозные препараты, активные только в отношении вируса гриппа А. Механизм действия связан с подавлением функциональной активности М2-канала вируса гриппа А. М2-канал — это интегральный мембранный белок, который выполняет функцию ионного канала для протонов. В норме М2-канал отвечает за процесс декапсидации или «раздевания» вируса. После успешного входа вируса гриппа в клетку через М2-канал начинают закачиваться протоны, создавая внутри капсида кислую среду, что способствует его растворению и последующему высвобождению вирусного генома. Адамантаны блокируют М2-канал и нарушают процесс «раздевания» вируса гриппа. Применяются для профилактики и лечения гриппа А (рис. 39.2).

С целью лечения адамантаны применяются не позднее 48 ч от момента появления первых симптомов заболевания, на более поздних сроках они неэффективны.

Основными побочными эффектами адамантанов являются реакции нейротоксичности (бессонница, раздражительность, бред, нарушение концентрации внимания) и нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, анорексия).

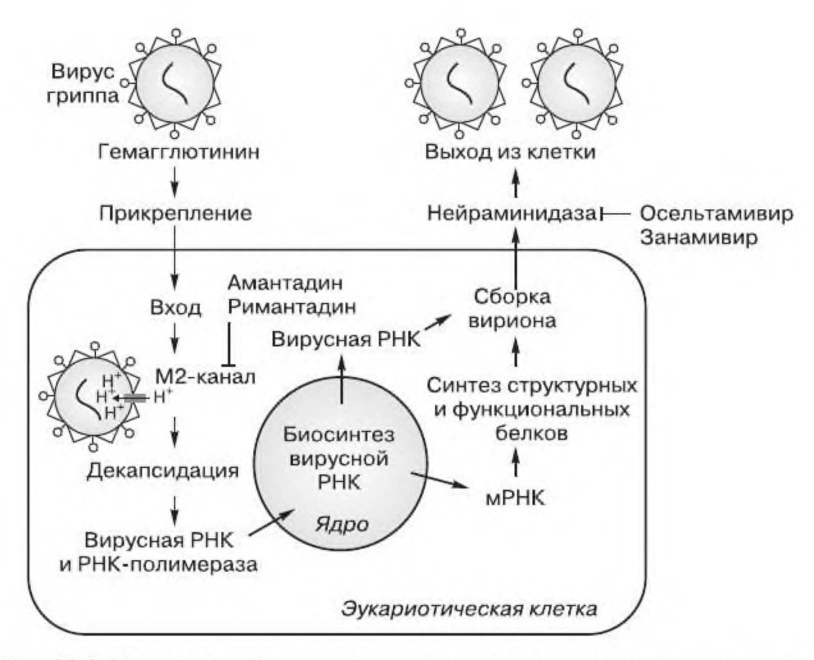


Рис. 39.2. Механизм действия основных групп противогриппозных средств

39.1.2. Ингибиторы нейраминидазы

Осельтамивир (Тамифлю) ингибирует фермент нейраминидазу, который играет ключевую роль в процессе распространения вируса гриппа по слизистой оболочке дыхательных путей. Вирус гриппа соединяется с эпителиальными клетками дыхательных путей за счет взаимодействия гемагглютинина вируса и сиаловых кислот слизистых. После созревания вириона связь гемагглютинина с сиаловыми кислотами препятствует его выходу из клетки. Основной функцией нейраминидазы является отделение гемагглютинина от сиаловых кислот. После того как связь гидролизуется, вирус беспрепятственно выходит из клетки и свободно распространяется по дыхательным путям. Ингибирование нейраминидазы приводит к нарушению процесса выхода зрелого вириона из клетки и, как следствие, к нарушению его распространения по дыхательным путям (см. рис. 39.2). Ингибиторы нейраминидазы активны в отношении вирусов гриппа А и В.

Осельтамивир предназначен для профилактики и лечения гриппа. С целью лечения применяется не позднее 48 ч от момента проявления первых симптомов заболевания.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, дискомфорт в животе, боль в горле, кашель, заложенность носа. Желудочно-кишечные явления, по-видимому, связаны с раздражающим действием и, как правило, проходят на 2-й день приема. Уменьшить их проявление можно путем назначения препарата вместе с приемом пищи.

Занамивир (Реленза) действует аналогично осельтамивиру. Применяется в виде порошков для ингаляций. Ингаляции занамивира обычно хорошо переносятся, но тем не менее отмечались случаи одышки и бронхоспазма у некоторых больных при отсутствии заболеваний дыхательной системы. Препарат противопоказан больным бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких.

39.1.3. Прочие противогриппозные средства

Умифеновир (Арбидол) по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточной мембраны. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферон-индуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Применяется для профилактики и лечения гриппа А и В. Побочные эффекты: аллергические реакции.

Кагоцел. Основным механизмом действия является индукция выработки интерферона. Кагоцел вызывает образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α- и β-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма:

Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Применяется для профилактики и лечения гриппа А и В. Побочные эффекты: аллергические реакции.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) подавляет репродукцию вируса на этапе ядерной фазы задержкой миграции вновь синтезированного нуклеокапсидного протеина NP-вируса из цитоплазмы в ядро. Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную α-интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует γ-интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов. Применяется для профилактики и лечения гриппа А и В. Побочные эффекты: аллергические реакции.

Следует отметить, что Всемирной организацией здравоохранения и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) для профилактики и лечения гриппа одобрены только адамантаны и ингибиторы нейраминидазы.

39.2. Противогерпетические средства

Аналоги нуклеозидов. *Ацикловир* (Зовиракс) является производным гуанозина, проникает в клетку, зараженную вирусом, и под действием вирусной тимидинкиназы последовательно фосфорилируется до ацикловира трифосфата. Ацикловира трифосфат транспортируется в ядро, где под действием вирусной ДНК-полимеразы от него отщепляется пирофосфатный фрагмент, в результате гидролитической реакции образуется два продукта: ацикловира монофосфат и пирофосфат. Ацикловира монофосфат встраивается в вирусную ДНК и нарушает дальнейший рост цепи. Пирофосфат блокирует ДНК-полимеразу вируса. Нарушается биосинтез вирусной ДНК и, как следствие, нарушается процесс репликации вируса.

Ацикловир применяют для лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса 1 и 2-го типов (герпеса кожи и слизистых, офтальмогерпеса, генитального герпеса, энцефалита, неонатального герпеса), а также инфекций, вызванных вирусом *Varicella-Zoster* — опоясывающего герпеса и ветряной оспы.

Ацикловир, как правило, хорошо переносится. Местное применение препарата может сопровождаться чувством жжения. Пероральный прием ацикловира нередко ассоциирован с тошнотой, рвотой, диареей, появлением сыпи, реже — с нефротоксичностью и нейротоксическими реакциями.

Валацикловир (Валтрекс) — пролекарство, при первом прохождении через печень подвергается ферментативному гидролизу и практически полностью превращается в ацикловир. Применение препарата в виде пролекарства позволяет увеличить его биодоступность примерно до 70% (биодоступность ацикловира при пероральном приеме не превышает 10–30%). По сравнению с ацикловиром более эффективен в терапии опоясывающего герпеса.

Пенцикловир (Фенистил Пенцивир), как и ацикловир, является ингибитором синтеза вирусной ДНК. По сравнению с ацикловиром оказывает более длительный противовирусный эффект, поскольку пенцикловира трифосфат присутствует в зараженной вирусом клетке в большей концентрации и более длительное время, чем ацикловира трифосфат. Применяется для лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса и *Varicella-Zoster*. При местном применении пенцикловир может оказывать раздражающее действие.

Фамцикловир (Фамвир) является пролекарством и в организме путем деацетилирования боковой цепи и окисления пуринового кольца превращается в пенцикловир. Биодоступность фамцикловира при пероральном приеме составляет около 75% (практически в 15 раз выше, чем у пенцикловира). Фамцикловир является эффективным средством для лечения генитального герпеса. Препарат обычно хорошо переносится, но могут отмечаться головные боли, тошнота и диарея.

Средства растительного происхождения. *Панавир* представляет собой очищенный экстракт побегов картофеля (*Solanum tuberosum*); основное действующее вещество — гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот. Панавир обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса 1 и 2-го типов. Специфическая противовирусная активность связана со способностью подавлять экспрессию сверхранних, ранних и поздних белков вируса простого герпеса 1 и 2-го типов. Кроме того, панавир обладает иммуномодулирующими свойствами — вызывает индукцию интерферонов α и γ. Экспериментально показаны: 1) противовоспалительные свойства; 2) ранозаживляющее действие на модели язвы желудка; 3) жаропонижающее действие; 4) цитопротективное действие; 5) анальгетический эффект на модели нейропатического и воспалительного болевого синдрома. Панавир применяется в терапии герпесных инфекций различной локализации, цитомегаловирусной, папилломавирусной инфекции (в составе комплексной терапии), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с длительно нерубцующимися язвами, клещевого энцефалита (в составе комплексной терапии), вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний. В терапевтических дозах обычно хорошо переносится. Основные побочные эффекты связаны с реакциями гиперчувствительности и местнораздражающим действием (покраснение и зуд кожи в местах нанесения).

39.3. Противоцитомегаловирусные средства

Ганцикловир (Цимевен, Зирган) действует подобно ацикловиру. Обладает активностью в отношении всех вирусов герпеса, но наибольшая активность наблюдается в отношении цитомегаловируса. Подавляющая концентрация ганцикловира для цитомегаловируса аналогична подавляющей концентрации для клеток — предшественников костного мозга человека,

поэтому препарат обладает более высокой токсичностью, чем ацикловир. В частности, препарат обладает депрессивным действием на миелоидное кроветворение (эритропоэз, гранулоцитопоэз, тромбоцитопоэз, моноцитопоэз). Применяется для лечения хронического цитомегаловирусного ринита у больных с иммунодефицитами и для профилактики цитамегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации органов. Наиболее тяжелым побочным эффектом терапии ганцикловиром считается миелосупрессия, которая может проявляться нейтропенией и тромбоцитопенией. Ганцикловир-индуцированная нейтропения может быть откорректирована использованием рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, например филграмостина (лейкостим, нейпомакс). Пероральный прием ганцикловира также может сопровождаться головной болью и желудочно-кишечными расстройствами (тошнотой, болью в животе, диареей).

Валганцикловир (Вальцит) — пролекарство, в организме превращается в активную форму — ганцикловир. Биодоступность после перорального приема составляет порядка 61% (биодоступность ганцикловира колеблется в диапазоне 6–9%).

39.4. Средства, применяемые при вирусных гепатитах

39.4.1. Интерфероны

Интерфероны — это цитокины, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Интерфероны синтезируются в клетках хозяина в ответ на различные индуцирующие факторы и вызывают в зараженной клетке ряд биохимических изменений, направленных на борьбу с вирусной инфекцией. В настоящее время выделяют три класса интерферонов, обладающих противовирусной активностью: интерферон-α, интерферон-β и интерферон-γ. Интерферон-α и интерферон-β продуцируются почти всеми клетками в ответ на вирусную инфекцию и действия некоторых цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α. Интерферон-γ продуцируется только Т-лимфоцитами и натуральными киллерами.

Интерферон-α и интерферон-β обладают выраженной противовирусной и антипролиферативной активностью, усиливают цитотоксическую функцию макрофагов и натуральных киллеров, активируют белки главного комплекса гистосовместимости I типа и другие поверхностные маркеры. Интерферон-γ проявляет минимальную противовирусную активность, но в то же время у него ярко выражены иммуномодулирующие свойства: активация макрофагов, увеличение экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости II типа и усиление местного противовоспалительного ответа.

Механизм противовирусной активности интерферонов является комплексным и включает в себя нарушения: 1) транскрипции; 2) трансляции;

3) посттрансляционных изменений; 4) созревания вируса и его выхода из клетки.

Применяют интерфероны (рекомбинантные и пегилированные) в составе комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В и С, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных больных, различных злокачественных опухолей, рассеянного склероза.

Ранние побочные эффекты включают в себя развитие гриппоподобного синдрома — головной боли, лихорадки, озноба, артралгии, миалгии, тошноты, рвоты, диареи. Как правило, гриппоподобный синдром проходит самостоятельно примерно через 12 ч, и постепенно к нему развивается толерантность. Для предупреждения развития лихорадки можно использовать антипиретики из группы НПВС. К поздним осложнениям можно отнести риск развития миелосупрессии с гранулоцитозом и тромбоцитопенией, депрессию, нейротоксичность (сонливость, спутанность сознания), судороги, аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия и тахикардия), повышение печеночных трансаминаз, алопецию, протеинурию.

В настоящее время разработаны пегилированные интерфероны (пегинтерфероны), получаемые путем присоединения полиэтиленгликоля. Пегинтерфероны обладают более длительным $T_{1/2}$, улучшенной клинической эффективностью и переносимостью по сравнению с обычными интерферонами.

39.4.2. Препараты разных фармакологических групп

Рибавирин (Ребетол, Виразол, Девирс) является противовирусным препаратом с расширенным спектром активности. Рибавирин фосфорилируется ферментами клетки-хозяина до активных производных: моно-, ди- и трифосфатов. Рибавирина монофосфат нарушает образование внутриклеточного ГТФ, а рибавирина трифосфат нарушает биосинтез мРНК.

Применяется в комбинации с интерфероном-α для лечения хронического гепатита С. Кроме того, показанием к применению рибавирина являются инфекции дыхательных путей, вызванные респираторно-синтициальным вирусом у грудных детей и детей раннего детского возраста (стационарное лечение), грипп А и В, корь, ветряная оспа, герпетический гингивостоматит, генитальный герпес.

Побочные эффекты: слабость, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, анемия; сыпь при контакте с препаратом. Головная боль, покраснение глаз или отечность век могут возникать у медицинских работников, работающих с препаратом.

Ламивудин (Эпивир) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу вируса гепатита В. Применяется для лечения хронического гепатита В у взрослых и детей, а также для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. В дозах, применяемых для лечения хронического гепатита В, как правило, хорошо переносится. Может отмечаться повышение печеночных трансаминаз.

Телбивудин (Себиво) фосфорилируется киназами клетки-хозяина до активной формы — телбивудин-5'-трифосфата, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ. Применяется для лечения хронического гепатита В у взрослых пациентов. Основные побочные эффекты: усталость, тошнота, диарея, боль в мышцах и миопатия, повышение уровня креатинфосфокиназы.

Энтекавир (Бараклюд) фосфорилируется до активного метаболита энтекавира трифосфата, который нарушает активность полимеразы вируса гепатита В и обратной транскриптазы ВИЧ. Применяется для лечения хронического гепатита В у взрослых пациентов. Побочные эффекты: головокружение, усталость, головная боль, тошнота, гепатотоксичность.

Тенофовир (Виреад) — нуклеотидный аналог, обладающий противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1 и гепатита В. Активной формой тенофовира является дифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ. Применяется для лечения хронического гепатита В и ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Основным побочным эффектом препарата является метеоризм, возможен риск развития острой почечной недостаточности у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе. Резкая отмена препарата на фоне гепатита В может привести к усилению репликации вируса.

39.5. Антиретровирусные средства

Цель лечения ВИЧ-инфекции состоит в подавлении репликации вируса, насколько это возможно по эффективности и продолжительности. На сегодняшний день сформировалось представление о значении антиретровирусной терапии для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от человека к человеку, в том числе от матери к ребенку. Несмотря на достаточно широкий арсенал антиретровирусных препаратов, ВИЧ-инфекция в настоящее время не может быть устранена с помощью лекарственной терапии. ВИЧ способен к длительному сохранению в организме человека в скрытых резервуарах, роль которых играют покоящиеся Т-клетки. Вирус может покидать свой резервуар при активации покоящихся Т-клеток естественными иммунными раздражителями. Одной из основных проблем фармакотерапии ВИЧ-инфекции остается развитие лекарственной устойчивости к антиретровирусным фармакологическим агентам. Как правило, риск развития лекарственной устойчивости ВИЧ повышается при некорректном выборе схемы антиретровирусной фармакотерапии, неправильном режиме дозирования или полном его нарушении, поэтому правильный выбор схемы, адекватный режим дозирования и четкое разъяснение пациенту недопустимости его нарушения являются залогом успешного эффективного долгосрочного подавления репликации ВИЧ. Лечение ВИЧ-инфекции только одним препаратом неизбежно приводит к формированию лекарственной резистентности вируса. В данном случае применяется стратегия, которая напоминает таковую при лечении туберкулеза, а именно использование

комбинации как минимум трех антиретровирусных средств на протяжении всего срока лечения. Неэффективность текущей схемы антиретровирусной терапии определяется стойким повышением концентрации РНК ВИЧ у пациента, несмотря на продолжительное лечение с использованием этой схемы. Подобная ситуация может указывать на устойчивость ВИЧ к одному или нескольким антиретровирусным препаратам из схемы и требует замены препарата или выбора альтернативной схемы лечения.

Жизненный цикл ВИЧ (в упрощенном варианте) состоит из следующих стадий: 1) прикрепление вируса к поверхности CD-4-клеток за счет взаимодействия с CD-4-рецепторами и мембранными корецепторами; 2) проникновение вируса внутрь клетки-хозяина; 3) декапсидация или «раздевание» вируса, которое сопровождается высвобождением генетического материала и комплекса ферментов, необходимых для вирусной репликации; 4) обратная транскрипция, которая представляет собой процесс передачи информации в направлении, обратном обычной транскрипции, и, соответственно, образования двухцепочечной ДНК с использованием в качестве матрицы одноцепочечной РНК; 5) транспорт образовавшейся в ходе обратной транскрипции двухцепочечной ДНК в ядро; 6) интеграция генетического материала вируса в ДНК клетки хозяина; 7) транскрипция и трансляция, в ходе которой синтезируются крупные вирусные белковые молекулы; 8) сборка вириона; 9) выход вируса из клетки; 10) созревание, которое включает расщепление крупных белков молекул на более мелкие структурные и функциональные белки с помощью фермента ВИЧ-протеазы. Представленные на сегодняшний день на фармацевтическом рынке антиретровирусные препараты позволяют воздействовать практически на все этапы жизненного цикла ВИЧ.

39.5.1. Ингибиторы слияния

Энфувиртид (Фузеон) ингибирует вирусный гликопротеин gp41 за счет специфического связывания с его доменами вне клетки, нарушая процесс слияния оболочки ВИЧ-1 с мембраной клетки-хозяина и последующий вход вируса в CD-4-клетку. За счет уникального механизма действия энфувиртид остается активным в отношении ВИЧ-1, который уже приобрел устойчивость к другим антиретровирусным агентам. Тем не менее ВИЧ-1 способен выработать резистентность и к самому энфувиртиду за счет мутации в энфувиртидсвязывающем домене gp41. Применяется только у взрослых пациентов с признаками активной репликации вируса на фоне терапии другими антиретровирусными средствами. Наиболее частыми побочными эффектами являются осложнения, связанные с путями введения, — боль, эритема и уплотнение в месте инъекции. Также возможно развитие лимфоаденопатии, пневмонии и иммунодепрессивных состояний.

39.5.2. Ингибиторы корецепторов

Маравирок (Целзентри) нарушает связывание вирусного gp120 с хемокиновыми CCR-5-рецепторами мембраны клетки-хозяина. Маравирок акти-

вен только в отношении CCR-5-тропных штаммов ВИЧ. На сегодняшний день выявлено два варианта формирования резистентности ВИЧ к маравироку: 1) связывание ВИЧ не с CCR-5, а с CXCR-4-хемокиновыми рецепторами; 2) мутация в gp120, которая позволяет ВИЧ связываться с хемокиновыми CCR-5-рецепторами даже в присутствии ингибитора. Маравирок применяется в комплексной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых с подтвержденным CCR-5-тропным штаммом. Препарат, как правило, хорошо переносится, но есть риск развития иммунодефицитных состояний и сердечно-сосудистых осложнений.

39.5.3. Ингибиторы обратной транскриптазы

Обратная транскриптаза — фермент, необходимый для процесса обратной транскрипции, суть которого заключается в преобразовании вирусной РНК в провирусную ДНК и последующем ее встраивании в хромосому клетки-хозяина. После интеграции генетического материала вируса образуется мРНК, обеспечивающая биосинтез вирусных белков при помощи ресурсов и синтезирующего аппарата клетки-хозяина.

Препараты, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ, делятся на две группы: 1) аналоги нуклеозидов; 2) ненуклеозидные препараты. Химическая структура фармакологического агента в данном случае будет оказывать влияние на механизм действия препарата.

Аналоги нуклеозидов проникают в клетку, зараженную вирусом, и под действием специфических киназ последовательно фосфорилируются до активной формы — трифосфатов, которые ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ. Кроме того, нуклеозидные препараты обладают активностью в отношении ДНК-полимеразы человека и некоторых ДНК-содержащих вирусов (этот эффект имеет разную выраженность внутри группы).

Ненуклеозидные препараты представлены соединениями с различной химической структурой. Основным отличием ненуклеозидных препаратов от аналогов-нуклеозидов является то, что ненуклеозидные соединения не требуют внутриклеточного фосфорилирования до трифосфатов и не обладают активностью в отношении ДНК-полимеразы.

Аналоги нуклеозидов. *Зидовудин* (Ретровир) является синтетическим аналогом тимидина и обладает яркой противовирусной активностью в отношении ретровирусов, включая ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Зидовудин проникает в клетку, зараженную вирусом, и под действием фермента тимидилаткиназы последовательно превращается в зидовудин-5'-моно-, ди- и трифосфат. Зидовудин-5'-трифосфат подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ и препятствует образованию провирусной ДНК.

Зидовудин применяется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, а также в профилактических целях: для предупреждения передачи ВИЧ от матери к ребенку; после контакта с ВИЧ-инфицированными.

Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими на фоне приема зидовудина, являются: тошнота, потеря аппетита, усталость, головная боль, бессонница, миалгия. Перечисленные побочные эффекты обычно проходят самостоятельно в течение первых недель приема препарата. При

использовании высоких доз, равно как и при применении препарата в средних терапевтических дозах у лиц с низким количеством CD-4-клеток, обусловленным прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, отмечается выраженное угнетение деятельности костного мозга, поскольку препарат ингибирует ДНК-полимеразу человека. Это проявляется анемией и гранулоцитопенией. Возможно также развитие макроцитоза. Длительное введение препарата может сопровождаться гиперпигментацией ногтей, гепатотоксичностью и молочнокислым ацидозом.

Ставудин (Зерит) — синтетический аналог тимидина, обладающий противовирусной активностью *in vitro* в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Механизм действия аналогичен зидовудину. Применяется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, в том числе новорожденных. Побочные эффекты: головная боль, тошнота, сыпь, периферическая нейропатия, гепатотоксичность, молочнокислый ацидоз, липодистрофия.

Ламивудин (Эпивир) *и тенофовир* (Виреад) подробно были рассмотрены в п. 39.4.2.

Ненуклеозидные препараты. *Невирапин* (Вирамун) по химической структуре представляет собой дипиридодиазепинон с преимущественной противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1. Механизм действия препарата связан с ингибированием обратной транскриптазы вируса. Применяется для лечения ВИЧ-1-инфекции у взрослых и детей в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Побочные эффекты включают головную боль, усталость, тошноту, сыпь, лихорадку, гепатотоксичность.

Эфавиренз (Стокрин) (1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он) обладает активностью в отношении ВИЧ-1. Механизм действия аналогичен невирапину. Применяется в комбинированной терапии ВИЧ-1-инфекции. Побочные эффекты включают в себя нарушения со стороны ЦНС: головную боль, головокружение, нарушение концентрации внимания, дисфорию, бессонницу. К перечисленным побочным эффектам постепенно развивается толерантность, как правило в первые 4 недели приема. К другим побочным эффектам относятся: сыпь, гепатотоксичность, гиперхолистеринемия. Препарат обладает тератогенным действием.

39.5.4. Ингибиторы интегразы

Интеграза выполняет важную функцию в жизненном цикле ВИЧ — с ее помощью осуществляется внедрение провирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина, после чего образуется мРНК и синтезируются вирусные белки, необходимые для сборки вириона.

Ралтегравир (Исентресс) ингибирует фермент интегразу, препятствуя процессу внедрения провирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина. Препарат активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ралтегравир применяется для лечения ВИЧ-инфекций у взрослых. Препарат, как правило, хорошо переносится, но могут отмечаться следующие побочные эффекты: головная боль, астения, утомляемость и тошнота.

Долутегравир (Тивикай) ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным центром фермента и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной ДНК в цикле репликации ВИЧ. Применяется для лечения ВИЧ-1-инфекции у взрослых и детей с 12 лет в составе комбинированной терапии. Основные побочные эффекты: нарушения сна, головные боли, тошнота, диарея, сыпь, кожный зуд, реакции гиперчувствительности, нарушения функции печени у коинфицированных вирусными гепатитами В и С.

39.5.5. Ингибиторы протеазы ВИЧ

После успешной интеграции вирусного генетического материала в ядро клетки-хозяина и последующего процесса транскрипции начинается биосинтез вирусных белков на матрице вирусной РНК. В результате первоначально образуются крупные полипептидные молекулы — белки-предшественники, которые в ходе процесса созревания вируса расщепляются ВИЧ-протеазой на отдельные функциональные и структурные белковые молекулы. Вирусные белки-предшественники содержат в своем составе участок расщепления, который распознается только ВИЧ-протеазой и близкородственными вирусными протеазами. Препараты этой группы ингибируют ВИЧ-протеазу, нарушая процесс созревания вируса, в результате чего ВИЧ теряет способность к заражению здоровых клеток.

Саквинавир (Инвираза) — родоначальник группы ингибиторов ВИЧ-протеазы, который был одобрен в 1995 г. для применения при ВИЧ-инфекции. Препарат является полипептидным структурным миметиком участков расщепления, его молекула точно соответствует активным участкам протеазы ВИЧ. Саквинавир действует как селективный и обратимый ингибитор ВИЧ-протеазы. Применяется в комбинированной терапии ВИЧ-1-инфекции у взрослых пациентов. Основные побочные эффекты препарата связаны с нарушениями со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дискомфорт в животе. Однако на фоне длительного приема может наблюдаться липодистрофия.

Ритонавир (Норвир) антиретровирусный препарат пептидной структуры, ингибирует протеазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Применяется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей в составе комбинированной терапии. Ритонавир является ингибитором изоформы CYP3A4 цитохрома и часто используется в комбинации с другими ингибиторами протеазы ВИЧ для уменьшения их метаболизма с целью повышения эффективности и уменьшения дозы последних. Основными побочными эффектами ритонавира являются дозозависмые нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, извращение вкуса. Проявления этих побочных эффектов можно снизить путем назначения препарата во время еды. Кроме того, на фоне приема препарата могут возникнуть периферические и периоральные парестезии, но они, как правило, проходят в течение нескольких недель от начала приема препарата. Ритонавир также демонстрирует дозозависимое повышение уровня холестерина и триацилглицеридов

в крови, что может выступать в качестве дополнительного риска развития атеросклероза.

Индинавир (Криксиван) действует подобно остальным ингибиторам ВИЧ-протеазы. Препарат примерно в 10 раз более активен в отношении протеазы ВИЧ-1, чем ВИЧ-2. Применяется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Наиболее распространенным побочным эффектом индинавира является кристаллурия и мочекаменная болезнь. Это объясняется плохой растворимостью препарата и его метаболитов, которая понижается при pH ~ 7,5 и выше. Поэтому недопустимо употреблять какое-либо щелочное питье одновременно с препаратом, поскольку есть риск защелачивания мочи, что будет способствовать осаждению метаболитов индинавира. Больные, принимающие индинавир, должны потреблять большое количество жидкости с целью разбавления мочи и предупреждения осаждения метаболитов индинавира. Индинавир также может вызывать липодистрофию, гипергликемию, гипербилирубинемию.

Дарунавир (Презиста) — ингибитор ВИЧ-протеазы непептидной структуры. Препарат обладает противовирусной активностью в отношении как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. Дарунавир в комбинации с ритонавиром применяется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Побочные эффекты препарата (желудочно-кишечные расстройства, гиперлипидемия) главным образом встречаются при его применении в комбинации с ритонавиром.

Типранавир (Аптивус) представляет собой непептидный ингибитор протеазы ВИЧ, обладающий активностью в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Применяется в терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, устойчивой к другим препаратам из группы ингибиторов протеазы ВИЧ. Основные побочные эффекты: головная боль, диспептические явления, может значительно повышаться уровень холестерина и триглицеридов крови.

Таблица 39.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Торговое (патентованное) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Осельтамивир (*Oseltamyvirum*)	Тамифлю	Капсулы по 30, 45 и 75 мг Флаконы с порошком для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл	Эффективность препарата у пациентов, начавших лечение спустя 40 ч после возникновения симптомов, не установлена. Следует учитывать, что тяжелая бактериальная инфекция может начинаться с гриппоподобных симптомов, сопровождать грипп или являться его осложнением. Осельтамивир не показан для предотвращения таких осложнений

Окончание табл. 39.1

Наименование препарата	**Торговое (патентованное) наименование**	**Форма выпуска**	**Информация для пациента**
Ацикловир (*Acyclovirum*)	Зовиракс	Крем для наружного применения 5% во флаконах Флаконы с лиофилизатом для приготовления р-ра для инфузий по 250 мг Мазь глазная 3% в тубах по 4,5 г Таблетки по 200 мг	Пациенты должны быть информированы о возможности появления преходящего легкого жжения после нанесения глазной мази. Во время лечения препаратом пациентам не следует носить контактные линзы. Пациенты, принимающие высокие дозы препарата внутрь, должны получать достаточное количество жидкости
Панавир (*Panavir*)	Панавир	Гель для местного и наружного применения 0,002% в тубах алюминиевых Ампулы по 5 мл 0,04 мг/мл для в/в введения Суппозитории вагинальные по 200 мкг Суппозитории ректальные по 200 мкг	Возможно появление быстро проходящего покраснения и зуда кожи и/или слизистых оболочек на участке нанесения геля. При появлении каких-либо нежелательных побочных эффектов или других побочных эффектов, не указанных в инструкции, необходимо прекратить введение препарата и проконсультироваться с врачом
Энтекавир (*Entecavirum*)	Бараклюд	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 0,5 и 1,0 мг	Следует информировать пациентов, что терапия энтекавиром не уменьшает риск передачи гепатита B, и поэтому соответствующие меры предосторожности должны быть предприняты
Зидовудин (*Zidovudinum*)	Ретровир	Капсулы по 100 мг Флаконы с р-ром для инфузий по 200 мг/20 мл Флаконы с р-ром для приема внутрь по 50 мг/5 мл	Необходимо информировать пациента об опасности применения одновременно с зидовудином препаратов безрецептурного отпуска и о том, что применение зидовудина не предотвращает заражение ВИЧ через сексуальный контакт или зараженную кровь. Необходимо предпринимать соответствующие меры безопасности

ГЛАВА 40

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Протозойные инфекции — инфекции, вызываемые паразитическими простейшими, которые являются одноклеточными живыми организмами, стоящими на более высокой эволюционной ступени, чем бактерии, и имеющие более сложную клеточную организацию. Простейшие, паразитируя и размножаясь в различных органах и тканях человека и животных, вызывают порой тяжелые заболевания. Заражение протозойными инфекциями происходит алиментарным путем, через членистоногих переносчиков или половым путем. В частности, у человека простейшие вызывают: амебиаз, бабезиоз, балантидиаз, болезнь Шагаса, изоспороз, кокцидиоз, криптоспоридиоз, лейшманиоз, лямблиоз, малярию, саркоцистоз, сонную болезнь, токсоплазмоз, трихомониаз.

Рассмотрим лекарственные препараты, применяющиеся для лечения наиболее распространенных в нашей стране протозойных инфекций (табл. 40.1).

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Противомалярийные средства

— Препараты для лечения трихомониаза, лейшманиоза, амебиаза и других протозойных инфекций

40.1. Противомалярийные средства

Противомалярийные средства применяют для лечения и профилактики малярии.

Малярия[1] — инфекционное заболевание, передаваемое человеку при укусах комаров рода *Anopheles* («малярийных комаров») в географических регионах с температурой воздуха 16–30 °С в период активности комара. Малярия сопровождается приступами лихорадки, ознобами, спленомегалией (увеличением размеров селезенки), гепатомегалией (увеличением размеров печени), анемией. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Вызывается пятью видами плазмодиев: *Plasmodium falciparum* — возбудитель тропической малярии, наиболее тяжелой (80–90% случаев); *Plasmodium vivax* — возбудитель трехдневной малярии с приступами лихорадки через день; *Plasmodium ovale* — возбудитель трехдневной ovale-малярии; *Plasmodium malariae* — возбудитель

[1] От итальянского «mala aria» — «плохой воздух». Старые названия малярии: «болотная лихорадка», «перемежающаяся лихорадка».

четырехдневной малярии; *Plasmodium knowlesi* — вызывает малярию у человека, выявленную в последние годы в Юго-Восточной Азии и еще недостаточно изученную.

Ежегодно фиксируется до 500 *млн* случаев заражения людей малярией, до 3 *млн* из них приводят к смертельным исходам. Печальными лидерами по частоте заболеваний являются районы Африки южнее Сахары — 85–90% случаев заражения. Подавляющее большинство инфицированных — дети в возрасте до 5 лет. Ожидается, что смертность от малярии в следующие 20 лет возрастет в два раза.

Интересно, что лица с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах не восприимчивы к тропической малярии.

В процессе развития малярийный плазмодий проходит два цикла: бесполый (шизогония) — проходит в организме человека; половой (спорогония) — в организме комара.

При укусе и кровососании самка малярийного комара впрыскивает в кровь или лимфатическую систему человека возбудителей, находящихся на половой стадии их жизненного цикла (так называемые спорозоиты). В дальнейшем спорозоиты малярийного плазмодия проникают в гепатоциты человека и развиваются в первичную тканевую (печеночную) форму плазмодия, это соответствует преэритроцитарной (экзоэритроцитарной) стадии заболевания. В процессе бесполого размножения (шизогонии) из бывших спорозоитов образуются печеночные мерозоиты в количестве, от 2 000 до 40 000 раз превышающем число первоначально проникших в печень возбудителей. Спустя несколько недель (от 1 до 10 в зависимости от вида и штамма плазмодия) возбудители попадают в кровь. Часть из них превращается в эритроцитах в половые формы (гаметоциты), развитие которых может продолжиться в желудке комара после укуса им инфицированного человека. Таким образом комар становится переносчиком возбудителя малярии, что может привести в дальнейшем к заражению других людей.

Эритроцитарная, или клиническая, стадия малярии связана с плазмодиями, развивающимися в эритроцитах (эритроцитарная форма). Их размножение приводит к разрушению эритроцитов и выходу в кровь самих плазмодиев и токсических продуктов их метаболизма. При этом у больного наблюдается характерный приступ малярии: озноб в момент выхода плазмодиев из эритроцитов, затем жар с повышением температуры тела до 40 °С и обильное потоотделение. Приступ может длиться несколько часов, после чего наступает относительно спокойный безлихорадочный период (1 день при трехдневной малярии, 2 дня — при четырехдневной и менее суток — при тропической). Уже после одного–двух циклов приступов отмечается заметное увеличение печени и селезенки, анемия. Повторение циклических приступов через несколько недель при тропической малярии наблюдается в течение 1–1,5 лет.

При инфекциях, вызванных другими видами малярийного плазмодия, «спящие» печеночные стадии (так называемые гипнозоиты) остаются и длительно персистируют в печени (*P. vivax* и *P. ovale*) или эритроцитах

(*P. malariae*), они могут вызывать спустя месяцы и годы (даже десятилетия) после заражения новые рецидивы заболевания и новые эпизоды выхода паразитов в кровь (паразитемии).

В настоящее время разработан и применяется ряд противомалярийных средств: для лечения (купирования) приступов малярии, химиопрофилактики рецидивов (отдаленных приступов) заболевания, общественной профилактики (предупреждение заражения комара), для индивидуальной (личной) профилактики (предупреждение заражения человека комаром). Цель, с которой используют то или иное противомалярийное средство, определяется тем, на какую форму плазмодия оно действует. На сегодняшний день не существует лекарственных средств, действующих на спорозоиты.

С лечебной целью, то есть для купирования приступов малярии, используются средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодиев (гематошизотропные): хинин, хлорохин, гидроксихлорохин, пириметамин.

Некоторые препараты, используемые для лечения малярии, могут также применяться и для ее профилактики. Как правило, эти средства принимают в меньшей дозе, чем для лечения. Химиопрофилактика малярии практикуется обычно людьми, посещающими регионы с риском заражения. Местное население чрезвычайно редко использует этот метод из-за высокой стоимости и побочных эффектов этих лекарств. В случае заболевания малярией на фоне лекарственной профилактики использованное профилактическое средство для его лечения не применяется.

Хинин используют для профилактики и лечения малярии с начала XVII века. Он тормозит размножение бесполых эритроцитарных форм малярийного плазмодия. Синтез и введение в медицинскую практику в XX веке более эффективных и безопасных альтернативных противомалярийных средств (хинакрина (акрихина), хлорохина, примахина) сократили применение хинина. С появлением штамма *P. falciparum*, резистентного к хлорохину, хинин вернулся в качестве средства для лечения, но не для профилактики.

Хинин

Хинин оказывает сложное и многостороннее действие на организм. Так, он обладает антиаритмическим эффектом, относится к антиаритмическим средствам Ia класса. Однако уступает своему изомеру хинидину и дает больше побочных эффектов, вследствие чего в качестве антиаритмика в настоящее время не используется.

Как чрезвычайно горькое вещество, хинидин при приеме внутрь увеличивает секрецию желудочного сока и стимулирует аппетит. Он понижает

температуру тела, угнетая терморегулирующий центр гипоталамуса, снижает возбудимость ЦНС и оказывает умеренное неспецифическое седативное действие. Хинидин оказывает анальгезирующее действие, особенно при головных болях, и потенцирует действие наркотических и ненаркотических анальгетиков. Ранее эти фармакологические свойства хинина широко использовались в практике, но с появлением более эффективных и безопасных средств его применение сократилось до минимума.

Хинин тормозит размножение бесполых эритроцитарных форм малярийного плазмодия, что позволяет использовать его для лечения малярии. Но и в этом качестве он сегодня применяется редко, так как появились более эффективные и безопасные синтетические противомалярийные средства, в том числе воздействующие на тканевые, «спящие» формы малярийного плазмодия и на его половые формы, продолжающие свое развитие в организме насекомых. Вместе с тем хинин порой бывает эффективен при формах малярии, устойчивых, например, к хлорохину.

Хлорохин (Делагил, Хингамин) и *гидроксихлорохин* (Плаквенил, Хлоквин), воздействуя на ДНК бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев, вызывают их гибель. Хлорохин также обладает и гаметоцидным действием. Ценной фармакокинетической особенностью этих средств является их способность накапливаться в эритроцитах: там их концентрация в 2–5 раз выше, чем в плазме крови. Выводится из организма медленно с мочой (полностью — за несколько месяцев). Также обладает умеренным иммуносупрессивным, специфическим и неспецифическим противовоспалительными эффектами. Применяется для индивидуальной профилактики и лечения всех видов малярии, внекишечного амебиаза, хронической и подострой формы системной красной волчанки, ревматоидного артрита, фотодерматоза. Режим дозирования и схему применения устанавливают индивидуально в зависимости от показаний и возраста пациента.

HN N Cl N

Хлорохин

OH HN N Cl N

Гидроксихлорохин

При длительном применении (особенно хлорохина) возможны: тошнота, рвота, диарея; головокружение, головная боль, нарушения сна, психозы, судорожные припадки; помутнение роговицы, поражения сетчатки, нарушение зрения; изменение цвета кожи и волос, дерматит, фотосенсибилизация; тромбоцитопения, нейтропения, анемия, агранулоцитоз; редко — поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД; аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд. Противопоказания: гиперчувстви-

тельность, печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма), нейтропения, псориатический артрит, порфиринурия, беременность. Применять с особой осторожностью при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ретинопатии, эпилепсии, миастении, тяжелых заболеваниях ЖКТ, одновременном приеме гепатотоксичных средств.

Пириметамин

Пириметамин (Дараприм, Хлоридин) эффективен в отношении бесполых эритроцитарных форм, а также тканевых преэритроцитарных форм и повреждает гамонты всех видов плазмодия, нарушает половое развитие плазмодия (спорогонию) в организме комара, что препятствует распространению малярии. Механизм его действия обусловлен ингибированием дигидрофолатредуктазы. Кроме возбудителей малярии пириметамин эффективен в отношении токсоплазм и лейшманий. У плазмодиев быстро развивается резистентность к пириметамину. Противомалярийный эффект развивается медленней, чем у хлорохина. Применяется для личной профилактики и лечения малярии, при токсоплазмозе, первичной полицитемии (повышенном содержании эритроцитов в крови) в случае неэффективности лучевой терапии.

С целью повышения эффективности пириметамин часто комбинируют с другими лекарственными средствами. Так, при хлорохиноустойчивой малярии применяют комплексный препарат пириметамина с сульфаниламидом сульфадоксином — Фансидар.

Как средство, активное в отношении тканевых форм плазмодия (гистошизотропное), пириметамин применяется и для предупреждения отдаленных рецидивов малярии. С этой же целью используется *примахин* (Авлон).

Примахин

Примахин оказывает антипротозойное действие на половые формы, шизонты и параэритроцитарные формы всех видов малярийных плазмодиев. Поскольку препарат подавляет развитие половых форм плазмодиев, он применяется не только для профилактики отдаленных рецидивов трехдневной малярии, но и для общественной химиопрофилактики. Как правило, препарат хорошо переносится, однако возможны абдоминальные боли, диспепсия, кардиалгия, астения, цианоз (метгемоглобинемия), угнетение костномозгового кроветворения. У лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах может развиться острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией, лихорадка на фоне гемоглобинурии. Поэтому с особой осторожностью следует назначать препарат выходцам из стран Средиземноморья, Закавказья и Африки, где часто встречается врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

В настоящее время в мире продолжаются интенсивные изыскания в области создания новых противомалярийных средств, эти работы привели к значительным успехам. Наибольший интерес представляют *артемизинин* и его полусинтетические производные.

Артемизинин

По имеющимся данным, эти препараты обладают наиболее быстрым действием против всех видов малярии. Честь открытия артемизинина принадлежит китайскому фармакологу Ту Юю, удостоенной за него Нобелевской премии по медицине и физиологии в 2015 г. Артемизинин получают из полыни однолетней (*Artemisia annua*), используемой в традиционной китайской медицине. Применение лекарств, содержащих производные артемизинина (артемизинин-комбинированные препараты), в настоящее время является стандартом лечения тропической малярии во всем мире. В частности, резолюция ВОЗ WHA60.18 (май 2007) настаивает на использовании этих препаратов. Однако в РФ они до сих пор не применяются.

40.2. Препараты для лечения трихомониаза, лейшманиоза, амебиаза и других протозойных инфекций

Трихомониаз — заболевание, передающееся половым путем, вызываемое трихомонадами трех видов (в основном урогенитальными). Трихомонады паразитируют в мочеполовых органах и вызывают зуд, выделения и болезненность. В запущенных случаях развиваются осложнения: у женщин — воспаление вульвы и промежности с отеком половых губ, реже — бартолинит, скинеит и цистит; у мужчин наиболее частое осложнение — простатит.

Для лечения трихомониаза наиболее часто используют производные 5-нитроимидазола.

Метронидазол (Клион, Метрогил, Трихопол, Флагил) — производное нитроимидазола с выраженным антипротозойным и бактерицидным действием в отношении микроорганизмов, способных к ферментативному восстановлению 5-нитрогруппы. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола нарушает репликацию ДНК и синтез белка клетки возбудителя, блокирует клеточное дыхание, что ведет к гибели микроорганизмов (рис. 40.1).

Метронидазол

Препарат эффективен при протозойных инфекциях — трихомониазе, лямблиозе, балантидиазе, амебной дизентерии и внекишечном амебиазе, а также при анаэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфек-

Восстановление нитрогруппы микробными нитроредуктазами в анаэробных условиях

- Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- Нарушение репликации и транскрипции ДНК →
- Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- Нарушение клеточного дыхания

Рис. 40.1. Механизм цитотоксического действия 5-нитроимидазолов

ции ЦНС, дыхательных путей, ЖКТ, органов малого таза и язвенной болезни (активен в отношении хеликобактерий).[1] При пероральном приеме хорошо всасывается вне зависимости от приема пищи, хорошо проходит через гистогематические барьеры, до 60% метаболизируется в печени, основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и антибактериальное действие, до 80% выводится с мочой.

Орнидазол по механизму действия и показаниям аналогичен метронидазолу. Применяется внутрь и вагинально (таблетки вагинальные).

Отличается от метронидазола более высокой эффективностью при трихомониазе (до 93–100% против 73–95%) и безопасностью (не требует коррекции дозы при почечной и печеночноной недостаточности, не увеличивает интервал QT, не аритмогенен, нет сульфирамоподобной реакции на алкоголь), имеет более короткий курс лечения (5 дней против 7).

Орнидазол

При использовании нитроимидазолов возможны диспептические расстройства, стоматит, головная боль, депрессия, бессонница, нарушение координации движений, судорожные приступы, периферическая нейропатия, цистит, недержание мочи, нейтропения, кандидоз, аллергические реакции.

Метронидазол и орнидазол противопоказаны при гиперчувствительности, беременности (I триместр), лактации, органических заболеваниях ЦНС.

Лейшманиоз — заболевание, вызываемое простейшими, передается с укусами москитов из рода *Phlebotomus* в Старом Свете и из рода *Lutzomyia* в Новом Свете. Различают две основные формы этого заболевания — кожную форму и висцеральный лейшманиоз.

Кожная (*локализованная или диффузная*) *форма* (болезнь Боровского, каучуковая язва, пендинская язва, пендинка, багдадская язва и т. д.) в Старом Свете вызывается в основном видами *Leishmania major*, *Leishmania*

[1] Проявляет активность в отношении облигатных анаэробных бактерий: *Bacteroides* spp. (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp.; некоторых грамположительных бактерий: *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., а также *Helicobacter pylori*.

tropica и *Leishmania aethiopica* (реже — *Leishmania donovani* и *Leishmania infantum*), а в Новом Свете — *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis*. Подавляющее число случаев кожного лейшманиоза (около 90%) регистрируется на Среднем Востоке и в Южной Америке.

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) поражает внутренние органы и характеризуется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, анемией. Вызывается в Старом Свете *L. donovani* и *L. infantum*, в Новом Свете *L. chagasi* (*infantum*). Большинство больных (около 90%) этой формой лейшманиоза регистрируется в Индии, Бангладеш, Непале, Судане, Эфиопии и Бразилии.

Выделяют также *слизисто-кожную форму*, которая начинается как кожная, но в случаях осложнения распространяется на слизистые оболочки, вызывая сильные деформации (особенно лица). При вовлечении в процесс дыхательных путей может приводить к смерти (редко). Виды, вызывающие ее, распространены лишь в Новом Свете: *L. amazonensis*, *L. braziliensis*.

В качестве наиболее эффективных средств лечения лейшманиоза применяются препараты сурьмы: трехвалентные неорганические соединения и соединение пятивалентной сурьмы с глюконовой кислотой — *солюсурьмин*.

$CH_2OH—(CHOH)_2—CH(—O—)—$ … $Sb(=O)$ … $—CH(—O—)—(CHOH)_2—CH_2OH$

$NaO—C(=O)—CH—O—Sb$ … $HO—CH—C(=O)—ONa$

Солюсурьмин

Препарат выпускается в виде 20% раствора для инъекций в ампулах по 10 мл. Вводится в/в 2 раза в день в течение 3 недель, начиная с 1/3 полной суточной дозы, через 3–4 инъекции дозу увеличивают до полной суточной 0,5–1,0 мл/кг.

Рецидив заболевания требует повторного курса лечения солюсурьмином через 2 месяца. Препарат противопоказан при сопутствующих острых инфекционных заболеваниях, значительной дистрофии и интоксикации. Если солюсурьмин назначают по жизненным показаниям при висцеральном лейшманиозе, противопоказания не учитываются.

Лямблии и амебы поражают главным образом ЖКТ. Амебы могут вызывать тяжелую дизентерию (кишечный амебиаз) и поражать печень (внекишечный амебиаз). Лямблии поражают начальный отдел кишечника, желчные протоки и желчный пузырь, что провоцирует холецистит.

Лечение **амебиазов** и **лямблиоза** проводят с помощью нитроимидазолов (метронидазола, орнидазола), аминохинола и эметина гидрохлорида.

Аминохинол образует комплексы с ДНК и РНК возбудителей, ответственными в клетке за перенос наследственной информации, и этим нарушает метаболизм и приводит к гибели внутриклеточных паразитов — лямблий, токсоплазм, лейшманий и т. д. Показания к применению аминохинола: лямблиоз, кожный лейшманиоз, токсоплазмоз, красная волчанка, неспецифический язвенный колит.

Аминохинол

При лямблиозе препарат принимают обычно двумя (при необходимости — тремя) циклами по 5 дней с перерывом 4–7 дней. Принимают перорально спустя 20–30 мин после еды по 0,15 г 2–3 раза в день.

При лейшманиозе — по 0,1–0,15 г 3 раза в день двумя циклами по 10–15 дней с перерывом 5–7 дней.

Аминохинол применяют для лечения острого и хронического **токсоплазмоза** — заболевания, вызванного внутриклеточным паразитом токсоплазмой (*Toxoplasma gondii*) и характеризующегося преимущественным поражением ЦНС, глаз, скелетных мышц, сердца. Источник заражения — кошки. В этом случае препарат принимают 7-дневными циклами по 0,1–0,15 г 3 раза в день в сочетании с сульфадимезином (2 г в сутки в 2–3 приема). Такие циклы во время лечения повторяют 2–3 раза с перерывами в 10–15 дней.

Для профилактики врожденного токсоплазмоза беременным аминохинол назначают четырьмя циклами, начиная с 8-й недели беременности.

Аминохинол — сравнительно безопасный препарат, однако иногда он может вызывать слабость, головокружение, головную боль, шум в ушах, диспептические явления, аллергические сыпи, кожный зуд. В этом случае уменьшают дозу или делают перерыв в приеме препарата, при аллергических реакциях — отменяют.

Эметина гидрохлорид — дигидрохлорид алкалоида эметина, содержащегося в корне ипекакуаны (*Carapichea ipecacuanha*). Оказывает выраженное антипротозойное действие в отношении амеб за счет нарушения синтеза белка в клетках возбудителя. Применяется при амебной дизентерии в период острых кишечных проявлений до нормализации стула.

Эметина гидрохлорид

Поскольку препарат способен к кумуляции, при необходимости повторение цикла лечения эметином возможно не ранее чем через 7–10 суток после окончания предыдущего. Препарат применяется в виде 1% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. Эметин может вызывать слабость, тошноту, рвоту, боли в мышцах конечностей, полиневриты, сердечную слабость, падение АД. В этих случаях необходимо прекращение приема препарата и симптоматическое лечение.

Эметина гидрохлорид назначают при трематодозах печени (фасциолез, клонорхоз, дикроцелиоз), легких (парагонимоз) и других паразитарных заболеваниях.

Таблица 40.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Хлорохин (*Chloroquinum*)	Делагил Хингамин	Таблетки по 0,25 г по 30 шт. в упаковке Ампулы по 5 мл 5% р-ра для инъекций	Лечение трехдневной малярии — начальная доза 1,0, через 6 ч — 0,5 г, на 2 и 3-й день — по 0,5 г
Гидроксихлорохин (*Hydroxychlorochinum*)	Плаквенил Иммард	Таблетки по 0,2 г	Принимать внутрь во время или после еды. Взрослым на курс лечения 2,0 г. В 1-й день 0,8 г на 1-й прием, затем через 6–8 ч по 0,4 г. Во 2 и 3-й день — по 0,4 г на один прием
Пириметамин (*Pyrimethaminum*)	Дараприм Тиндурин	Таблетки по 0,025 г	Принимать внутрь 1 раз в день по 0,05 г 2–4 дня (для лечения тропической или четырехдневной малярии) или по 0,025 г за 3–5 дней до опасности заражения. Далее 1 раз в неделю весь период заражения и еще 4–6 недель (для профилактики)
Примахин (*Primachinum*)	Примаквин дифосфат Примаквина дифосфат Авлон Нео-Квипенил	Таблетки по 0,003 и 0,009 г	Принимают внутрь, суточная доза для взрослых составляет 0,027 г. Детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом. Курс лечения 14 дней
Метронидазол (*Metronidazolum*)	Арилин Ген-Золерол Демалан Дефламон Клион Медазол Метровагин	Таблетки по 0,25 и 0,5 г Гель, крем для наружного применения 1% Таблетки вагинальные по 0,5 г	При трихомониазе по 0,5 г два раза в сутки внутрь или по 0,25 г три раза в сутки 7 дней. При амебиазе по 0,75 г (детям по 35–50 мг/кг) 3 раза в день 5–10 дней. При анаэробной инфекции 7,5 мг/кг каждые 6 ч (не более 4 г/сутки) 7–10 дней.

Окончание табл. 40.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
	Метрогил Нидазол Орвагил Розамет Розекс Трихопол Трихосепт Филмет Флагил Эфлоран	Свечи вагинальные по 0,125, 0,25, 0,5 г Ампулы по 1 мл 0,5% р-ра для инъекций	При приеме препарата употребление алкоголя строго противопоказано (тетурамоподобное действие)
Орнидазол (*Ornidazolum*)	Авразор Гайро Дазолик Лорнизол Орнидазол-Веро Орнисид (Орнисид форте) Тиберал	Таблетки по 0,5 г по 10 шт. в упаковке Капсулы по 0,5 г по 10 шт. в упаковке Таблетки вагинальные по 0,5 г по 3 шт. в упаковке Флаконы по 100 мл 0,5% р-ра для в/в введения	С осторожностью применять пациентам в пожилом возрасте; лицам, страдающим алкоголизмом (тетурамоподобное действие); при нарушении кроветворения; нарушении функции печени; пациентам, работающим с потенциально опасными инструментами или водителям транспортных средств
Солюсурьмин (*Solusurminum*)	Солюсурьмин	Ампулы по 10 мл 20% р-ра	Вводится в условиях специализированного стационара под контролем врача
Аминохинол (*Aminochinolum*)	Аминохинол	Таблетки по 0,025 и 0,05 г в пачке по 10 шт.	В процессе лечения необходим контроль функции печени и картины крови
Эметина гидрохлорид (*Emetini hydrochloridum*)	Эметин	1% р-р в ампулах по 1 мл	Вводить п/к или в/м взрослым по 0,03–0,05 г (3–5 мл 1% р-ра) 2 раза в сутки ежедневно в течение 5–8 дней

ГЛАВА 41

ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ (АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ) СРЕДСТВА

Противоглистные (антигельминтные, глистогонные) средства — химиотерапевтические средства для лечения заболеваний, вызываемых паразитическими червями (гельминтами) и их личинками (табл. 41.1).

Гельминты — паразитические черви, обитание которых в организме человека, животных и растений может протекать как бессимптомно, так и вызывая заболевания — *гельминтозы*.

Гельминты чрезвычайно широко распространены. По данным ВОЗ, ежегодно почти каждый второй человек на Земле заболевает одним из трех основных видов гельминтозов: энтеробиозом, анкилостомозом или трихоцефалезом.

К гельминтам относятся представители типа круглых червей — *нематоды* и плоские черви двух классов — ленточные черви, или *цестоды*, и сосальщики, или *трематоды*.

Патогенная роль гельминтов, тяжесть и злокачественность вызываемых ими гельминтозов определяется местом их паразитирования (органом или тканью), их механическим и токсико-аллергическим воздействием на организм хозяина. Для большинства зрелых форм нематод, цестод и некоторых трематод основное место паразитирования — кишечник (*кишечные гельминтозы*). Многие трематоды, некоторые виды нематод и цестод обитают вне кишечника — в подкожной клетчатке, мышцах, внутренних органах (печени, легких, ЦНС и др.), кровеносных сосудах, вызывая *внекишечные* и *тканевые гельминтозы*.

В распространении многих видов гельминтов и гельминтозов огромную роль играют климато-географические факторы. Нематоды являются повсеместно распространенными гельминтами. Наиболее часто встречаются: локализованные в тонком кишечнике *аскаридоз* (у каждого третьего жителя Земли), *энтеробиоз* и *стронгилоидоз*, и в толстом кишечнике — *трихоцефалез*. *Трихинеллез* поражает скелетную мускулатуру. Наиболее разнообразно представлены нематодозы в странах с жарким и влажным климатом, где часты инвазии сразу несколькими видами гельминтов (*полиинвазия*) и распространены кишечные (*анкилостомидоз, некатороз*) и внекишечные нематодозы, поражающие подкожную клетчатку (*дракункулез*), кровеносные сосуды (*филяриоз*), глаза и лимфатические сосуды (*онхоцеркоз*). В странах Азии, Африки и Латинской Америки до 50% населения заражены анкилостомидами.

Цестоды паразитируют в кишечнике, что вызывает ряд широко распространенных заболеваний (тениаринхоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз, тениоз и др.), и в различных органах и тканях (например, личиночные стадии эхинококка, альвеококка, цепней (цистицерки), локализующиеся

в печени, головном мозге, глазах и т. д.). Стоит отметить, что ряд цестод может вызывать как кишечные, так и внекишечные гельминтозы. Например, тениоз (кишечная форма) и цистицеркоз (внекишечная форма) вызываются свиным цепнем, более того, цистицеркоз может развиться при забрасывании зрелых члеников из кишечника в желудок при рвоте у лиц, зараженных половозрелой формой свиного цепня (то есть как осложнение тениоза). При инвазии цистицерками или эхинококком головного мозга может наступить смерть.

В ряде случаев внекишечные гельминтозы, развивающиеся при попадании гельминтов во внутренние органы, кровеносную и лимфатическую системы (фасциолезы, описторхоз, клонорхоз, парагонимоз и др.), требуют хирургического лечения.

В настоящее время в качестве противоглистных средств используют главным образом вещества синтетического происхождения различной химической структуры, например: производные фенола (дифезил, фенасал и др.), пиперазина (пиперазина адипинат), хлорорганические соединения (хлоксил) и др. Однако также существуют препараты растительного происхождения: экстракт мужского папоротника густой, семя тыквы и эметина гидрохлорид.

Свой химиотерапевтический эффект антигельминтные средства реализуют через различные механизмы действия. Ряд препаратов (левамизол, мебендазол) преимущественно *нарушает энергетический метаболизм гельминтов*. Другие (например, пирантел, пиперазин, левамизол) *нарушают функцию нервно-мышечной системы круглых червей*, что способствует их выведению перистальтическими движениями кишечника. Некоторые противоглистные средства (фенасал, битионол) *вызывают паралич нервно-мышечной системы плоских червей* и *разрушают их покровные ткани*. В качестве противоглистных средств используются и некоторые *клеточные яды* (четыреххлористый этилен). У некоторых препаратов (серы очищенной, медамина) механизмы действия до сих пор не изучены.

Антигельминтная эффективность химиотерапевтических средств определяется прежде всего биологическим видом паразитических червей и их локализацией в организме хозяина. Удобная для практического клинического использования классификация противоглистных средств основана на видовой чувствительности гельминтов к этим препаратам. Различают антигельминтные (противоглистные) средства, используемые преимущественно для лечения нематодозов, цестодозов и трематодозов, а также широкого спектра действия, эффективные в отношении разных видов гельминтов. Часто выделяют препараты, применяемые при кишечных и внекишечных гельминтозах.

КЛАССИФИКАЦИЯ

— Противонематодозные средства: мебендазол (Вермокс), пирантел (Комбантрин), левамизол (Декарис), карбендацим, пиперазин (диэтилендиамин)

— Противоцестодозные средства: никлозамид (Фенасал), празиквантел

— Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах: хлоксил, диэтилкарбамазин

41.1. Противонематодозные средства

Мебендазол (Вермокс) нарушает утилизацию гельминтами глюкозы и синтез АТФ, что приводит к параличу мышц нематод. Эффективен против большинства нематод, особенно при аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе, трихинеллезе. Применяется при всех кишечных нематодозах, в том числе при полиинвазиях.

Мебендазол

Препарат плохо всасывается из кишечника (5–10%), жирная пища повышает всасывание. $T_{1/2}$ составляет 2,5–5,5 ч. Хорошо связывается с белками крови (на 90–95%). Накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов. Более 90% выводится в неизмененном виде с калом, до 10% метаболизируется в печени.

Возможные побочные эффекты: повышение температуры тела, головная боль, рвота, зудящая сыпь, нейтропения, выпадение волос (при высоких дозах).

Пирантел (Комбантрин) блокирует нервно-мышечную передачу у нематод, вызывая их паралич.

Пирантел

Применяется при аскаридозе, энтеробиозе, анкилостомидозе, некаторозе и трихоцефалезе. Благодаря малой токсичности можно назначать детям и беременным.

При полиинвазиях вместо однократного приема 12,5 мг/кг пирантел принимают по 10 мг/кг в сутки 3 дня подряд. Практически не всасывается из кишечника, выводится в неизмененном виде. Обычно хорошо переносится, но может вызывать головную боль, сонливость, кожную сыпь, тошноту, диарею.

Противопоказания: гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

Левамизол (Декарис) обладает двумя механизмами действия: вызывает деполяризацию мышечных клеток гельминтов, что приводит к их параличу, а также подавляет их анаэробное дыхание, блокируя восстановление фумарата вследствие угнетения активности фумаратредуктазы. Высокоэффективен при аскаридозе, менее эффективен при трихостронгилоидозе, некаторозе, стронгилоидозе, анкилостомидозе. Является также эффективным иммуномодулятором, то есть при некоторых иммунодефицитных состояниях проявляет иммуностимулирующие свойства, при некоторых аутоиммунных заболеваниях — умеренные иммуносупрессивные.

Левамизол

В отличие от других противоглистных препаратов этой группы практически полностью и быстро всасывается из ЖКТ (C_{max} в плазме крови через 1,5–4 ч). Метаболизируется почти полностью в печени до неактивных метаболитов. Выводится преимущественно виде метаболитов с мочой, в небольшом количестве с калом, $T_{1/2}$ — 3–4 ч.

Побочные эффекты: при длительном приеме (в качестве иммуномодулятора) в редких случаях возникают агранулоцитоз, тромбоцитопения (необходимо проводить контрольный анализ крови 1 раз в 3 недели); демиелинизация нервных волокон, приводящая к нарушениям центральной (энцефалитоподобный синдром) и периферической (полинейропатии) иннервации; нервозность, нарушения сна, депрессия; возможны тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, стоматит. В единичных случаях наблюдаются острый панкреатит, нарушения вкуса и обоняния, кожная сыпь, дерматит, миалгия, артралгия. Также к редким побочным эффектам можно отнести повышение триглицеридов и холестерина крови; возможно возникновение гриппоподобных симптомов — лихорадки, слабости.

Карбендацим — препарат, сходный с пирантелом по механизму действия. Показания: аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз.

При энтеробиозе назначают по 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 1 дня, при остальных нематодозах — в течение трех дней при том же режиме дозирования. Не требует специальной подготовки пациента и применения слабительных. Противопоказания: гиперчувсвительность, беременность.

H N O O NH CH3 N

Карбендацим

Пиперазин (диэтилендиамин) оказывает парализующее действие на нематоды, нарушая функцию их нервно-мышечной системы.

При аскаридозе принимают в течение двух дней подряд по 2 раза в сутки за 1 ч до или через 0,5–1 ч после еды в дозах от 0,2 до 2,0 г (в зависимости от возраста). Возможен также вариант приема в течение одного дня однократно от 0,4 до 4 г или 2 раза от 0,2 до 2 г (в зависимости от возраста). При энтеробиозе используется тот же режим дозирования 5 дней подряд, проводят 1–3 цикла лечения с перерывом 7 дней. В перерывах между циклами для удаления остриц из прямой кишки рекомендуется назначать на ночь клизму с добавлением натрия гидрокарбоната.

H N N H

Пиперазин

Побочные действия: тошнота, боли в животе; преходящая головная боль; у больных с почечной недостаточностью препарат может вызывать нейротоксические осложнения; при передозировке возможны тремор и мышечная слабость. Пиперазин противопоказан при органических заболеваниях ЦНС и гиперчувствительности. Можно применять при беременности и кормлении грудью.

41.2. Противоцестодозные препараты

Никлозамид (Фенасал) вызывает паралич мускулатуры плоских червей и снижает устойчивость их покровов к протеолитическим ферментам ЖКТ. Активен в отношении *Taenia saginata* (бычьего цепня), *Diphyllobothrium latum* (широкого лентеца), *Hymenolepis nana* (карликового цепня). Показан при тениаринхозе (наиболее эффективное средство при этом заболевании), дифиллоботриозе, гименолепидозе.

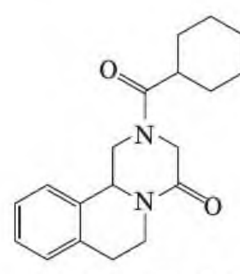
Никлозамид

Плохо всасывается из ЖКТ. Доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 2–3 г в сутки, для детей до 2 лет — 500 мг в сутки, 5–12 лет — 1,5 г в сутки.

При тениаринхозе и дифиллоботриозе суточную дозу никлозамида принимают однократно. Таблетки тщательно разжевывают или размельчают в теплой воде. Перед приемом никлозамида принимают 2 г натрия гидрокарбоната. При гименолепидозе суточную дозу делят на 4 приема и принимают через каждые 2 ч в течение 4 суток. Как правило, при использовании никлозамида требуется назначение слабительных препаратов. В день лечения рекомендуют жидкую легкоусвояемую пищу.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка, выраженные нарушения функции печени или почек, анемия, беременность, пожилой возраст. Никлозамид не применяют при тениозе (свином цепне), так как существует риск развития цистицеркоза.

Празиквантел повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что приводит к генерализованному сокращению мускулатуры, переходящему в спастический паралич; препарат вызывает повреждение эпителия червей, что делает их уязвимыми перед иммунной системой хозяина и его пищеварительными ферментами.



Празиквантел

Показания к применению празиквантела: любые цестодозы (гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, тениоз), цистицеркоз, нейроцистицеркоз, трематодозы (клонорхоз, метагонимоз, описторхоз, парагонимоз, фасциолез, фасциолопсидоз, шистосомоз, включая кишечный и мочеполовой).

После приема празиквантел полно и быстро усваивается организмом. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1–2 ч. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 80–85%. Метаболизируется препарат в печени с образованием неактивных поли- и моногидроксилированных метаболитов.

Период полувыведения составляет 0,8–1,5 ч для самого празиквантела и до 6 ч для его неактивных метаболитов. Выводится лекарство в основном через почки (на 99% в неактивной форме), незначительная его часть — с калом. Проникает в грудное молоко.

Препарат может вызывать побочные эффекты: тошноту, рвоту, боль в животе, диарею с примесью крови, головокружение, головную боль, сонливость, заторможенность, дезориентацию, повышенную потливость, лихорадку, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд); возможно минимальное повышение уровня печеночных ферментов.

Противопоказан при гиперчувствительности, цистицеркозе глаз. Ограничено применение при беременности и кормлении грудным молоком, у детей до 4 лет, при заболеваниях печени.

41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах

Химиотерапия внекишечных (тканевых) гельминтозов требует от используемых препаратов хорошей всасываемости при пероральном приеме и избирательности токсического действия в отношении паразитов при относительной безопасности для больного (хозяина). Такие препараты, как мебендазол и празиквантел, обладают универсальным действием, поскольку эффективны в отношении как кишечных, так и внекишечных гельминтов.

Хлоксил оказывает гельминтоцидное действие, по-видимому, путем деструкции нуклеопротеидов в клетках кишечного эпителия и паренхимы трематод и угнетения их углеводного обмена. Особенно эффективен при гельминтозах печени: описторхозе (заболевании из группы трематодозов), фасциолезе, клонорхозе.

Хлоксил

Применяют хлоксил внутрь в виде порошка, разводя в молоке и запивая им, по двух-, или трех-, или пятидневной схеме. За цикл лечения больной получает 10–20 г препарата. Слабительное после приема хлоксила не назначают. При надобности курс лечения повторяют с интервалом не менее 4–6 месяцев.

Побочные действия: эозинофилия, боли в области печени и сердца, головокружение, сонливость, аллергические реакции. Противопоказания: заболевания печени, поражения миокарда, беременность.

Диэтилкарбамазин является производным пиперазина, нарушает нервно-мышечную передачу у гельминтов. Активен в отношении личиночных (микрофилярий) и взрослых форм нематод, в том числе: *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia malayi*, *Mansonella ozzardi*, *Loa loa*, *Dipetalonema perstans*, *Ancylostoma braziliense*.

Диэтилкарбамазин

Применяется в основном для лечения системных нематодозов-филяриатозов, в том числе с поражением лимфатической системы, подкожной клетчатки и тканей глаза (вухерериоза, бругиоза, онхоцеркоза, мансонеллеза, лоаоза, акантохейлонематоза); *Larva migrans*;

аскаридоза. Интересно, что диэтилкарбамазин оказывает антигельминтное действие в организме, но лишен активности *in vitro*.

При филяриатозах применяют внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней, суточная доза до 0,4 г. Проводят 3–5 курсов с промежутком 10–12 дней. Лечение продолжают до исчезновения в крови микрофилярий и клинических проявлений болезни. При резко выраженных побочных эффектах препарат временно отменяют и проводят десенсибилизирующую терапию.

Возможны побочные эффекты: кожный зуд, сыпь, кашель, эозинофильный инфильтрат, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. При онхоцеркозе возможно обострение воспалительных процессов в глазах (помутнение стекловидного тела, ослабление или потеря зрения). Противопоказания: беременность, детский и пожилой возраст, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, гиперчувствительность, онхоцеркоз с поражением глаз. Во время лечения необходим тщательный медицинский контроль, проведение общего и биохимического анализов крови, осмотры окулиста.

Таблица 41.1

Основные препараты по теме

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
Мебендазол (*Mebendazolum*)	Вормин Вермокс Телмокс100 Мебекс Телмокс	Таблетки по 0,1 г Флаконы с суспензией по 0,02 г в 1 мл Флаконы 30 мл с сиропом по 0,1 г в 1 мл	Принимать внутрь во время еды по 0,1 г 2 раза в день утром и вечером в течение 3 дней, при энтеробиозе — однократный прием. Повторный курс через 2–4 недели
Левамизол (*Levamisolum*)	Декарис Адиафор Аскаридил Казидрол Эргамизол Кетракс Левазол Леворинеркол Левотетрамизол Нибутан Ситракс	Таблетки по 0,05 и 0,15 г	Внутрь однократно на ночь, взрослым 0,15 г, детям 2–2,2 мг/кг
Пирантел (*Pyrantelum*)	Комбантрин Немоцид Агуипирин Бифантрел Кобантрил Гельмекс Мединтел	Таблетки по 0,125 и 0,25 г Пастилки по 0,25 г Флаконы 15 мл с суспензией по 0,05 г в 1 мл	Принимают внутрь (без слабительного) 1 раз каждый день после завтрака в виде таблеток или сиропа. Таблетки перед проглатыванием надлежит тщательно разжевать. Дозы подбираются индивидуально

Окончание табл. 41.1

Наименование препарата	Патентованное (торговое) наименование	Форма выпуска	Информация для пациента
	Памекс Паминтел Памотрин Пелминтрел Пирантела памоат Стронгид-П Триломбрин Гельминтокс Комбантрин		
Пиперазина адипинат (*Piperazini adipas*)	Пиперазин	Таблетки по 0,2 и 0,5 г	Не требует предварительной подготовки больных и назначения специальной диеты. Слабительные средства назначают лишь при склонности к запорам (в дни приема пиперазина вечером). При лечении энтеробиоза необходимо строгое соблюдение гигиенического режима
Никлозамид (*Niclosamide*)	Атен Биомесан Грандал Девермин Фенасал Цестоцид	Таблетки по 0,25 г	Таблетки принимают натощак, тщательно разжевав или размельчив в 1/4 стакана воды. Из рациона исключить жиры
Празиквантел (*Praziquantelum*)	Азинокс Билтрид Цезол Цестокс Цистрицид Дронцитиквитон Бильтрицид	Таблетки по 0,6 г	Доза подбирается индивидуально, принимают в 3 приема после еды в течение 10 дней, запивая небольшим количеством воды. Воздерживаться от занятий, требующих концентрации внимания и физических усилий
Хлоксил (*Chloxylum*)	Хлоксил	Порошок по 2,0 г	Принимают после легкого завтрака, запивая молоком. Риск развития нежелательных реакций повышается при сочетании с алкоголем и жирной пищей. В период лечения следует контролировать ЭКГ, проводить повторные клинические и биохимические анализы крови, мочи. Не рекомендуется применять при хронических заболеваниях печени, миокарда, а также при беременности
Диэтилкарбамазин (*Diethylcarbamazinum*)	Дитразина цитрат Локсуран и др.	Таблетки по 0,05, 0,1 и 0,2 г	При онхоцеркозе возможно обострение воспалительных процессов в глазах вследствие распада гельминтов. Лечение проводят под тщательным медицинским контролем с регулярным контролем анализов крови и осмотрами окулиста

ГЛАВА 42

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Опухоль — это новообразование, которое характеризуется патологическим разрастанием тканей организма. Различают доброкачественные и злокачественные опухоли (рак). Доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных новообразований, лишены способности распространяться, или метастазировать в другие органы. Злокачественные клетки размножаются, превращаются в опухолевую массу, проникают в окружающие нормальные ткани и распространяются по всему организму через лимфатическую систему или кровь. Рост злокачественной опухоли называется *канцерогенезом*. Для лечения большинства злокачественных новообразований используют:

1) лучевую терапию;
2) хирургические методы вмешательства;
3) иммунотерапию;
4) противоопухолевые лекарственные средства (химиотерапию);
5) комбинацию всех методов лечения.

Выбор метода лечения зависит от типа опухоли, стадии заболевания, состояния пациента и т. д.

Лечение направлено на уничтожение всех злокачественных клеток в организме. Если это невозможно, то пытаются приостановить рост опухоли, продлевая жизнь больного (паллиативное лечение). Трудности лечения связаны с тем, что опухолевые клетки не имеют специфического обмена и являются частью организма.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Алкилирующие средства

— Производные нитрозомочевины: кармустин (БиКНУ), фотемустин (Мюстофоран)

— Хлорэтиламины: хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран)

— Этиленимины: тиотепа (Тепадина)

— Производные метансульфоновой кислоты: бусульфан (Милеран)

— Производные оксазафосфоринов: циклофосфамид (Циклофосфан, Эндоксан)

— Производные платины: карбоплатин, цисплатин

— Прочие: дакарбазин, прокарбазин

Антиметаболиты

— Антагонисты фолиевой кислоты: метотрексат, пеметрексед (Алимта)

— Антагонисты пурина: флударабин (Фемара), меркаптопурин (Пури-Нетол), нелбин (Атрианс)

— Антагонисты пиримидина: азацитидин (Вайдаза), капецитабин (Кселода), цитарабин (Цитозар), децитабин (Дакоген), фторурацил, гемцитабин (Гемзар)

Средства природного происхождения

— Алкалоиды растительного происхождения: алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин, винорелбин); производные подофиллотоксина (Этопозид); таксаны — доцетаксел (Таксотер), паклитаксел

— Алкалоиды животного происхождения: трабектедин (Йонделис)

Противоопухолевые антибиотики

— Актиномицины: дактиномицин (Акномид Д)

— Митозаны: митомицин

— Антрациклины: доксорубицин (Келикс), эпирубицин (Фарморубицин), идарубицин (Заведос)

— Синтетические антрахиноны: митоксантрон

— Высокомолекулярные соединения белковой природы: блеомицин (Блеоцин)

Моноклональные антитела

Ингибиторы протеинкиназ

Ферментные препараты

Гормоны и их антагонисты

— Гестагены: медроксипрогестерон (Депо-провера), мегестрол (Мегейс)

— Антиэстрогены: тамоксифен, торемифен (Фарестон)

— Антиандрогены: бикалутамид (Касодекс), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)

— Ингибиторы ароматазы: анастрозол (Аримидекс), летрозол (Фемара)

— Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона: гозерелин (Золадекс), бусерелин

42.1. Алкилирующие средства

— Производные нитрозомочевины: кармустин (БиКНУ), фотемустин (Мюстофоран)

— Хлорэтиламины: хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран)

— Этиленимины: тиотепа (Тепадина)

— Производные метансульфоновой кислоты: бусульфан (Милеран)

— Производные оксазафосфоринов: циклофосфамид (Циклофосфан, Эндоксан)

— Производные платины: карбоплатин, цисплатин

— Прочие: дакарбазин, прокарбазин

Алкилирующие средства — это соединения, предоставляющие свой алкильный остаток, который связывается с ДНК ковалентной связью, в результате чего нарушается стабильность, вязкость, целостность нитей ДНК и РНК, жизнедеятельность клеток, блокируется участие различных групп

в метаболических реакциях, нарушается митотическое деление и репликация клеток. Клетки при воздействии алкилирующих соединений останавливаются в G1-фазе и не входят в S-фазу. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани.

Кармустин действует на основания и фосфатные группы ДНК, что приводит к разрывам и сшивкам ее молекулы. Препарат является циклонеспецифичным соединением, то есть действует на клетки, которые претерпели клеточный цикл и клетки в стадии покоя. Также действие кармустина может быть связано с модификацией белков. Препарат применяется для лечения опухолей головного мозга.

Мелфалан вызывает первичное повреждение макромолекулы ДНК и нарушает ее полимеризацию и редупликацию, способствует образованию дефектных форм ДНК и РНК и останавливает синтез белка. Препарат применяют для лечения множественной миеломы в комплексе с другими препаратами.

Тиотепа вызывает нарушение обмена нуклеиновых кислот и блокирует митотическое деление клеток. Препарат применяется при раке яичников, молочной железы, мочевого пузыря, злокачественной меланоме.

Механизм действия препарата *бусульфан* связан с алкилированием и образованием поперечных сшивок между нитями ДНК и подавлением роста миелоидных клеток. Применяется при хроническом миелолейкозе, который характеризуется ускоренной и нерегулируемой пролиферацией преимущественно миелоидных клеток в костном мозге с их накоплением в крови. Противоопухолевое действие *циклофосфамида* активируется системой биотрансформации под действием фосфатаз непосредственно в клетках опухоли. В результате образуется активный метаболит (фосфамидный иприт), который обладает алкилирующими свойствами и образует связи между цепями ДНК и РНК. Применяется при всех видах лейкозов, раке яичников и молочной железы, болезни Ходжкина (лимфогранулематозе), трансплантации органов.

Производные платины *карбоплатин* и *цисплатин* высвобождают платину, которая связывается с ДНК, в результате чего происходит угнетение репликации и транскрипции ДНК. Их используют в комплексе с другими препаратами при карциноме яичка, яичников, мочевого пузыря, легких.

Дакарбазин — препарат, который подвергается интенсивной биотрансформации в печени и ингибирует синтез ДНК и РНК (останавливает митотический клеточный цикл) путем образования токсичных метилкарбоновых соединений. Применяется препарат при болезни Ходжкина и меланоме в комбинации с другими препаратами.

Циклофосфамид *Бусульфан* *Карбоплатин*

Как видно из показаний к назначению, несмотря на общий механизм действия, большинство препаратов этой группы отличаются между собой по спектру противоопухолевого действия.

Все алкилирующие соединения обладают высокой токсичностью, подавляют кроветворение (нейтропения, тромбоцитопения) в результате взаимодействия с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вызывают тошноту и рвоту, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ.

42.2. Антиметаболиты

— Антагонисты фолиевой кислоты: метотрексат, пеметрексед (Алимта)

— Антагонисты пурина: флударабин (Фемара), меркаптопурин (Пури-Нетол), нелбин (Атрианс)

— Антагонисты пиримидина: азацитидин (Вайдаза), капецитабин (Кселода), цитарабин (Цитозар), децитабин (Дакоген), фторурацил, гемцитабин (Гемзар)

Антиметаболиты — вещества, имеющие структурное сходство с природными продуктами обмена веществ (метаболитами), но не идентичные им. Механизм их действия в общем виде можно представить следующим образом: видоизмененные молекулы пуринов, пиримидинов, фолиевой кислоты вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их в биохимических реакциях, но выполнять их функцию не могут. Процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК блокируются. В отличие от алкилирующих агентов, они действуют только на делящиеся раковые клетки, то есть являются циклоспецифичными препаратами.

Меркаптопурин — вместо → *Аденин*

Антиметаболит пурина

Фторурацил — вместо → *Урацил*

Антиметаболит пиримидина

Действуют антиметаболиты на разных этапах синтеза нуклеиновых кислот.

Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и тимидилатсинтетазу, что приводит к нарушению образования пуринов и тимидила и, соответственно, угнетению синтеза ДНК.

Меркаптопурин препятствует включению пуринов в полинуклеотиды, в результате образуются нефункциональные ДНК и РНК и деление клетки останавливается.

Фторурацил в опухолевых клетках превращается в 5-фтор-2-дезоксиуридиловую кислоту, которая ингибирует тимидилатсинтетазу. Умень-

шение образования тимидиловой кислоты приводит к нарушению синтеза ДНК.

Цитарабин ингибирует ДНК-полимеразу, что также приводит к нарушению синтеза ДНК. Применяют метотрексат, меркаптопурин и цитарабин при острых лейкозах, фторурацил — при истинных опухолях (рак желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника).

Осложнения, вызываемые антиметаболитами, связаны с угнетением функций костного мозга, гепатотоксичностью, расстройствами ЖКТ.

42.3. Средства природного происхождения

В лечении онкологических заболеваний используют цитостатики растительного и животного происхождения, которые классифицируют по источникам получения:

— Алкалоиды растительного происхождения: алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин, винорелбин); производные подофиллотоксина (Этопозид); таксаны — доцетаксел (Таксотер), паклитаксел.

— Алкалоиды животного происхождения: трабектедин (Йонделис).

Винкристин и *винбластин* относятся к винкаалкалоидам, так как производятся из вечнозеленых растений барвинка розового (*Vinca rosea*) (рис. 42.1). Механизм цитостатического действия винкаалкалоидов сводится к взаимодействию с тубулином, препятствию сборки микротрубочек, что нарушает образование веретена деления и приводит к остановке митоза. Винкаалкалоиды различаются спектром противоопухолевого действия и побочными эффектами. Винбластин применяется главным образом при лимфогранулематозе, а винкристин — при лимфомах и ряде солидных опухолей в качестве компонента комбинированной химиотерапии. Токсическое действие винбластина характеризуется в первую очередь миелодепрессией, а винкристина — неврологическими нарушениями и поражением почек. *Винорелбин* — полусинтетический винкаалкалоид, нарушает полимеризацию тубулина в процессе митоза. Применяется при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной и предстательной железы.

Рис. 42.1. Барвинок розовый — катарантус розовый (*Vinca rosea*)

К препаратам растительного происхождения относится также производное подофиллотоксина — этопозид. *Этопозид* оказывает свое действие за счет повреждения ДНК, ингибирует топоизомеразу II. Эффективен при мелкоклеточном раке легкого, коры надпочечников.

Паклитаксел получают из коры тихоокеанского тиса. Препарат ингибирует разборку микротрубочек и способствует образованию атипичных микротрубочек, блокируя образование тубулина в микротрубочках с нормальными функциями. В результате происходит блокада митоза (рис. 42.2). *Доцетаксел* — полусинтетическое производное паклитаксела. Препараты используются при раке яичников, легкого.

Рис. 42.2. Блокада митоза паклитакселом

При приеме данных препаратов проявляются следующие побочные эффекты: гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия), связанные с подавлением функций костного мозга, неврологические (периферическая нейропатия).

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из оболочника карибского (*Ecteinascidia turbinate*). Трабектедин связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного цикла. Трабектедин оказывает антипролиферативное действие *in vitro* и *in vivo* в ряде культур клеток опухолей человека и в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника и меланому.

42.4. Противоопухолевые антибиотики

— Актиномицины: дактиномицин (Акномид Д).
— Митозаны: митомицин.

— Антрациклины: доксорубицин (Келикс), эпирубицин (Фарморубицин), идарубицин (Заведос).

— Синтетические антрахиноны: митоксантрон.

— Высокомолекулярные соединения белковой природы: блеомицин (Блеоцин).

Противоопухолевые антибиотики широко используются для лечения опухолей. Их синтезируют различные штаммы почвенных грибов. Механизм цитотоксического действия противоопухолевых антибиотиков включает ряд компонентов. Во-первых, молекулы антибиотика вклиниваются (интеркалируют) в ДНК между соседними парами оснований, что препятствует расплетению цепей ДНК с последующим нарушением процессов репликации и транскрипции. Во-вторых, антибиотики (группа антрациклинов) генерируют токсические кислородные радикалы, которые повреждают макромолекулы и клеточные мембраны опухолевых и нормальных клеток (в том числе и миокардиальных, что приводит к развитию кардиотоксического действия). В-третьих, некоторые антибиотики (в частности, блеомицин) подавляют синтез ДНК, вызывают образование ее одиночных разрывов.

Дактиномицин встраивается между парами азотистых оснований, образуя стойкий комплекс с ДНК, и нарушает ДНК-зависимый синтез РНК. Применяют его в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или в комбинации с винкристином, циклофосфамидом и метотрексатом при лечении опухоли Вильмса (вид рака почки у детей), некоторых других видов опухолевых заболеваний у детей.

Митомицин после ферментативной активности в тканях действует как би- и трифункциональное алкилирующее вещество, ингибирует синтез ДНК. Применяется при раке пищевода, желудка, печени, желчных протоков. Побочные эффекты дактиномицина и митомицина связаны с угнетением функций костного мозга и расстройствами ЖКТ.

Доксорубицин оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие, ингибирует топоизомеразу II. Препарат применяется для лечения острых лейкозов, множественной миеломы. Доксорубицин необходимо вводить в/в, так как он инактивируется в желудке.

Эпирубицин быстро проникает в клетки и накапливается главным образом в ядре. Образует комплексы с ДНК и ингибирует синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белка. Кроме этого, его комплексы с ДНК влияют на функцию топоизомеразы II, нарушают третичную структуру ДНК. Показания для применения: рак яичников, желудка, печени, мочевого пузыря. Важным необратимым побочным эффектом доксорубицина и эпирубицина является кардиотоксичность.

Митоксантрон ингибирует топоизомеразу II, встраивается между парами оснований ДНК, блокирует процессы репликации и транскрипции, ингибирует митоз. Быстро проникает в ткани, несколько медленнее в головной и спинной мозг, глаза. Наиболее высокие концентрации создаются в щитовидной железе, легких, печени, сердце и эритроцитах. Применяется при раке молочной железы (с регионарными или отдаленными метастазами), печени, яичников, предстательной железы; лейкозах.

Блеомицин взаимодействует с Fe(II) и образует комплекс ДНК-блеомицин-Fe(II), который реагирует с кислородом с последующим образованием свободных радикалов. Последние вызывают расщепление и фрагментацию ДНК. Препарат наиболее эффективен при опухолях эпидермального происхождения на ранних стадиях, в составе комбинированной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи, пищевода, легкого. В отличие от других препаратов мало угнетает функции костного мозга.

42.5. Моноклональные антитела

К препаратам данной группы относятся: алемтузумаб (Кэмпас), бевацизумаб (Авастин), ритуксимаб (Мабтера), трастузумаб (Герцептин).

Классические антитела — это белки-иммуноглобулины, которые вырабатывает иммунная система для связывания и уничтожения антигенов (чужеродных белков, клеток, микробов и др.). Клетки опухоли чужеродны организму не полностью. Только некоторые их рецепторы обладают отличными от здоровых клеток антигенными свойствами. Поэтому были разработаны *моноклональные антитела*, которые избирательно соединяются с чужеродными рецепторами клетки опухоли и приводят к ее гибели, тормозят рост или маркируют для последующей лучевой терапии.

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52. Препарат не повреждает стволовые кроветворные клетки и используется для лечения хронического лимфолейкоза.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов, нейтрализует его действие, подавляет ангиогенез (образование кровеносных сосудов). Применяется для лечения метастатического рака толстой кишки в комбинации с фторурацилом.

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на лимфоцитах и инициирует лизис В-клеток. Препарат используется на ранних стадиях лимфом.

Трастузумаб представляет собой моноклональные антитела к рецепторам HER2 (эпидермальный фактор роста 2). Плотность данного вида рецепторов значительно увеличивается при некоторых типах рака молочной железы. Антитела селективно взаимодействуют с внеклеточным доменом белка-рецептора-2 к эпидермальному ростовому фактору человека (HER_2) на поверхности злокачественных клеток и тормозят их пролиферацию. Препарат связывает и инактивирует опухолевые клетки молочной железы, используется при раке молочной железы. Трастузумаб назначают в запущенных случаях при особых обстоятельствах, так как препарат является кардиотоксичным.

Успешные испытания препаратов направленного действия на основе моноклональных антител и их низкая токсичность (в большинстве случаев) позволяют надеяться на скорое появление в клинической практике высокоэффективных препаратов, способных не только увеличить эффек-

тивность лечения и продолжительность жизни, но и улучшить качество жизни больных со злокачественными новообразованиями. Перспективным направлением применения моноклональных антител является использование их высокой специфичности для целенаправленной доставки излучателя или токсина к клеткам, экспрессирующим тот или иной антиген, который вызывает гибель клеток.

42.6. Ингибиторы протеинкиназ

К препаратам этой группы относятся эрлотиниб (Тарцева), эверолимус (Афинитор), гефитиниб (Иресса), иматиниб (Иматиб).

Протеинкиназы — это подкласс ферментов, которые изменяют структуру других белков путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серина, треонина и тирозина) или гетероциклической аминогруппы гистидина.

Эрлотиниб — ингибитор тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит рост опухолевых клеток и приводит к их гибели. Препарат применяется при раке легкого.

Эверолимус — избирательный ингибитор серин-треониновой киназы, которая является ключевым ферментом во внутриклеточной передаче многих сигналов, важных для пролиферации и метаболизма опухолевых клеток. Препарат используется при распространенном метастатическом почечноклеточном раке.

Гефитиниб является ингибитором тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит метастазирование и ангиогенез. Используется для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого.

Иматиниб селективно ингибирует тирозинкиназу, препятствуя пролиферации клеток. Используется для лечения хронического миелолейкоза.

Эрлотиниб

Гефитиниб

Частые побочные эффекты при применении ингибиторов протеинкиназ наблюдаются со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), также наблюдаются почечная и печеночная недостаточность.

42.7. Ферментные препараты

Аспарагиназа — фермент, который гидролизует аспарагин плазмы крови с образованием L-аспартата и аммиака. Аспарагин необходим для синтеза белка при репликации в лейкозных клетках. Таким образом, при гидролизе аспарагина тормозится синтез белка в лейкозных клетках (рис. 42.3).

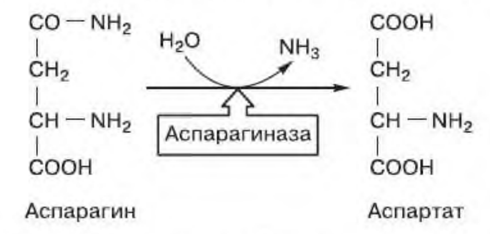


Рис. 42.3. Механизм действия аспарагиназы

Препарат показан для лечения острого лимфобластного лейкоза в комбинации с винкристином и преднизолоном. Побочные эффекты проявляются аллергическими реакциями, тошнотой, рвотой; могут развиваться панкреатит, судороги.

42.8. Гормоны и их антагонисты

Взаимодействие между гормонами и гормонально зависимыми опухолями было выявлено впервые в 1896 г., когда хирург из Глазго J. Beatson опубликовал данные успешного лечения трех женщин с прогрессирующим раком молочной железы.

Возникновение и развитие ряда злокачественных новообразований связано с нарушением естественного баланса гормонов в организме. В связи с этим введение последних, а иногда, наоборот, исключение тем или иным путем их действия способно изменить рост некоторых новообразований. Это создает предпосылки для применения гормонов, а также их синтетических аналогов и антагонистов в качестве противоопухолевых средств.

Препараты этой группы задерживают деление злокачественно перерожденных клеток и способствуют их дифференцировке. Гормональная терапия не приводит к полному излечению, при ее использовании можно купировать симптоматику и продлить жизнь больному. При назначении препаратов данной группы необходимо тщательное наблюдение за побочными эффектами для своевременной корректировки схемы лечения. Основная функция гормонозависимой терапии — восстановление нарушенной гуморальной регуляции функции клеток. Вместе с тем не исключается

и специфическое влияние на опухолевые клетки: они в определенной степени тормозят деление клеток и способствуют их дифференцировке.

42.8.1. Гестагены

Гестагены широко применяются при раке молочной железы, эндометрия, почек.

Медроксипрогестерон показан в качестве дополнительного лечения рецидивирующего рака эндометрия, почек, молочной железы в период постменопаузы. Среди побочных эффектов: тромбоэмболические нарушения, эрозия шейки матки, дисменорея.

Мегестрол применяется при раке молочной железы в поздних стадиях и при раке эндометрия.

42.8.2. Антиэстрогены

Антиэстрогенные средства специфически связываются с эстрогенными рецепторами опухолей молочной железы и устраняют стимулирующее влияние эндогенных эстрогенов.

Применяют антиэстрогенные средства при эстрогензависимых опухолях молочной железы у женщин в менопаузном периоде. При применении *тамоксифена* возможны желудочно-кишечные расстройства, головокружение, кожная сыпь. *Торемифен* — антагонист рецепторов эстрадиола, замедляет рост метастазов и увеличивает продолжительность жизни женщин с раком молочной железы в период постменопаузы.

42.8.3. Антиандрогены

К антиандрогенам относят ряд соединений стероидной или нестероидной структуры, способных подавлять физиологическую активность эндогенных андрогенов. Механизм их действия связан с конкурентной блокадой андрогенных рецепторов в тканях-мишенях.

Основное применение этой группы средств — рак предстательной железы. При длительном применении этих препаратов возможно развитие гинекомастии и нарушение функции печени.

Бикалутамид и *флутамид* — препараты нестероидной структуры, блокируют рецепторы андрогенов как в предстательной железе, так и в гипоталамусе. В связи с этим стимулируется гипоталамо-гипофизарная система и происходит повышение концентрации тестостерона и эстрадиола.

Ципротерон — препарат стероидной структуры, кроме антиандрогенной проявляет также антигонадотропную активность, то есть угнетает высвобождение гонадотропинов. Ципротерон обладает также и гестагенной активностью. Препарат применяется при метастазирующем раке предстательной железы.

42.8.4. Ингибиторы ароматазы

Ароматаза — цитохром Р450-зависимый фермент, отвечающий за превращение синтезирующихся в коре надпочечников андрогенов в эстрогены.

Ароматаза присутствует в различных тканях и органах, включая яичники, жировую ткань, скелетные мышцы, печень, а также ткань опухоли молочной железы.

Анастрозол и *летрозол* относятся к нестероидным селективным ингибиторам ароматазы, прерывают превращение андрогенов в эстрогены в подкожной жировой клетчатке и надпочечниках, за счет чего снижается содержание эстрадиола. Применяются препараты при раке молочной железы в постменопаузе.

Основные побочные эффекты анастрозола: приливы, диарея, тромбоэмболия. Основные побочные эффекты летрозола: диспептические явления, головокружение, вагинальные кровянистые выделения и кровотечения.

42.8.5. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Препараты данной группы конкурентно связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови, подавляют секрецию лютеинизирующего гормона, фоликулостимулирующего гормона. Вследствие этого происходит ингибирование секреции эстрогенов яичниками, снижение тестостерона. В настоящее время в медицинских целях используют не естественные рилизинг-факторы из гипоталамуса животных (овец, свиней), а их синтетические аналоги.

Применяют аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов при раке предстательной железы. Женщинам назначают при гормонозависимых опухолях молочной железы, эндометриозе, фиброме матки.

Побочные эффекты этих ЛС, возникающие в начале лечения и обусловленные временной стимуляцией гипофиза, проявляются в усилении симптомов, либо появлении дополнительных симптомов основного заболевания. Эти явления не требуют отмены препарата. Избежать их при лечении рака предстательной железы позволяет одновременное назначение на 2–4-й неделе антиандрогена. Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами у мужчин являются «приливы», снижение либидо, импотенция, гинекомастия. У женщин часто отмечаются «приливы», усиление потоотделения и изменение либидо.

Гозерелин применяют в виде депо-формы по 3,6 мг каждые 28 дней или 10,8 мг каждые 12 недель. Лечение доброкачественных гинекологических заболеваний следует проводить не более 6 месяцев, так как это связано с риском уменьшения плотности костной ткани.

Необходимо отметить, что ввиду появления большого количества побочных эффектов при приеме противоопухолевых препаратов особое значение принимают средства для ослабления токсического действия этих препаратов. К ним относятся противорвотные средства, колониестимулирующие факторы (стимулируют рост клеток костного мозга, уменьшают токсичность высокодозной химиотерапии), антидоты антагонистов фолиевой кислоты (кальция фолинат), кардиопротективные комплексообразующие

средства (дексразоксан), гепатопротекторы, иммуномодуляторы, средства, применяемые для профилактики злокачественных новообразований (вакцина для профилактики развития рака шейки матки — Гардасил), и др.

Несмотря на наличие разнообразных групп лекарственных препаратов, в настоящее время не имеется идеального противоопухолевого средства, которое должно уничтожать раковые клетки, не повреждая клетки здоровых тканей. Поэтому при использовании противоопухолевых препаратов важным моментом является поиск оптимального для данного клинического случая соотношения положительных и отрицательных фармакологических эффектов для получения благоприятного терапевтического индекса.

ГЛАВА 43

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Отравление — патологический процесс, развивающийся вследствие попадания в организм человека токсических доз лекарственных и других химических веществ и создающий опасность для здоровья и жизни. Поэтому в этой главе лекарственные средства рассматриваются как *токсины*.

Наиболее часто встречаются острые отравления снотворными средствами, анксиолитиками, антипсихотиками, наркотическими средствами, алкоголем и его суррогатами, фосфорорганическими инсектицидами, средствами бытовой химии, уксусной эссенцией и другими соединениями.

Провизор, выявив факт отравления и оценив степень его тяжести, должен оказать первую доврачебную помощь.

В зависимости от степени отравления больному необходимо провести соответствующие мероприятия. При легких и нетяжелых состояниях достаточно удалить из организма вещество, вызвавшее интоксикацию. В тяжелых случаях пациент должен быть доставлен в токсикологический центр или отделение реанимации.

При лечении отравлений необходимо соблюдать перечисленные ниже общие принципы.

43.1. Удаление токсического вещества из места попадания в организм и задержка его всасывания в кровь

Токсическое вещество, попавшее на одежду, кожу, волосы, слизистые оболочки глаз, полости рта, удаляют многократным промыванием под струей холодной воды. Для промывания слизистой полости носа обе ноздри пострадавшего опускают в воду и просят сделать глотательные движения с закрытым ртом.

Для удаления вещества, попавшего в пищевод и желудок, вызывают рвоту или промывают желудок.

При возникновении рвоты у больных в бессознательном состоянии необходимо принять меры по предупреждению попадания рвотных масс в дыхательные пути (повернуть голову набок), обеспечить их проходимость.

Для задержки всасывания токсических веществ из желудка и кишечника больному дают адсорбирующие средства (взвесь крахмала, активированный уголь, полифепан).

Для прекращения поступления токсических газов и летучих жидкостей, попавших в организм через легкие, следует прекратить их вдыхание (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы, надеть противогаз) и обеспечить поступление в дыхательные пути чистого воздуха.

Если вещество было введено п/к или в/м, то для уменьшения всасывания его в кровь выше места инъекции накладывают жгут, а на область инъекции помещают пузырь со льдом.

43.2. Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь токсического вещества и удаление его из организма

Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь вещества достигается путем ведения в организм больших количеств воды — обильное питье (до нескольких литров жидкости), внутривенное введение изотонического раствора.

Для скорейшего удаления вещества из организма используют:

1. *Форсированный диурез* — применение дезинтоксикационных плазмозаменителей, выводящих токсины из тканей в сосудистое русло (400 мл гемодеза в/в медленно), одновременно с водной нагрузкой (до 3 л растворов кристаллоидов в/в быстро). Затем вводят активные мочегонные средства (20–80 мг фуросемида в/в). Методом форсированного диуреза выводятся только свободные (не связанные с белками и липидами крови) молекулы веществ. Метод противопоказан при сердечной недостаточности, непроходимости мочевыводящих путей, отеке мозга и легких.

2. *Перитонеальный диализ* — промывание брюшной полости раствором кристаллоидов (раствором Рингера–Локка). Жидкость вводят через иглу или тонкий катетер в верхние отделы брюшной полости, дренаж (отток) осуществляют из нижнего отдела.

3. *Плазмаферез* (гравитационная хирургия крови) — повторные центрифугирования 200–400 мл крови больного с удалением плазмы без потери форменных элементов крови и последующее замещение крови донорской плазмой или растворами электролитов с альбумином.

4. *Гемодиализ и гемосорбция* (искусственная почка) — прохождение крови через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, где задерживаются не связанные с белками токсические вещества, и через колонки со специальными сортами активированного угля или ионобменных смол, на которых адсорбируются токсины.

5. *Замещение крови* — сочетание кровопускания с переливанием донорской крови.

6. *Гипербарическая оксигенация* — помещение больного в барокамеру с подачей кислорода под давлением. При этом происходит удаление газов (угарный газ) и летучих веществ, обладающих большим, чем кислород, сродством к гемоглобину при обычном давлении.

43.3. Обезвреживание всосавшихся в кровь токсических веществ

Обезвреживание токсических веществ, попавших в кровь, производят с помощью *антидотов* — лекарственных средств, применяемых для специфического лечения отравлений химическими веществами.

1. *Антидоты, связывающие токсические вещества и способствующие их выведению из организма.* Антидоты этой группы связывают тяжелые металлы (ртуть, висмут, медь, свинец, железо и др.), мышьяк, сердечные гликозиды в неактивные комплексы, которые хорошо растворимы в воде и быстро выводятся с мочой. К ним относятся унитиол, тетацин-кальция, пентацин, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, пеницилламин, дефероксамин.

2. *Антидоты — фармакологические антагонисты.* Механизм действия этой группы антидотов — конкурентный антагонизм. Обычно они конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и токсины, и препятствуют проявлению действия последних. Например, М-холиноблокаторы являются конкурентными антагонистами М-холиномиметиков и ингибиторов ацетилхолинэстеразы; α-адреноблокаторы — α-адреномиметиков; β-адреноблокаторы — β-адреномиметиков. Конкурентные антагонисты для каждой группы лекарственных средств представлены в соответствующих разделах и табл. 43.1

Таблица 43.1

Фармакологические антагонисты лекарственных средств

Группа лекарственных средств	Фармакологические антагонисты
М-холиномиметики	М-холиноблокаторы
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия	М-холиноблокаторы
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия	Реактиваторы ацетилхолинэстеразы, М-холиноблокаторы
Курареподобные средства антидеполяризующего действия	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
α-Адреномиметики	α-Адреноблокаторы
β-Адреномиметики	β-Адреноблокаторы
Наркотические анальгетики	Налоксон, налтрексон
Анксиолитики (бензодиазепины)	Флумазенил
Антикоагулянты прямого действия (гепарин)	Протамина сульфат
Антикоагулянты непрямого действия	Витамин К

43.4. Восстановление жизненно важных функций организма

При острых отравлениях в первую очередь проводятся мероприятия, обеспечивающие сохранение функций жизненно важных органов. Так, при угнетении дыхательного и сосудодвигательного центров применяют аналептики (кофеин, сульфокамфокаин, бемегрид, никетамид), проводят искусственное дыхание. Для поддержания АД используют норадреналин, мезатон. Острые нарушения сердечного ритма и проводимости купируют введением антиаритмических средств. Судорожный синдром устраняют введением диазепама, магния сульфата.

От быстроты и правильности действий зависят исход отравления и жизнь больного. Предупреждение острых отравлений лекарственными средствами является одной из задач провизора при работе с населением.

Провизор должен объяснять населению:

— почему недопустимо самолечение и к каким последствиям оно может привести;

— что принимать лекарственные средства следует только по рекомендации врача, строго соблюдая их дозировку (особенно важно для ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ);

— как следует правильно хранить лекарственные средства в домашних условиях;

— почему нельзя применять лекарственные средства, срок годности которых истек, и препараты без этикеток.

Соблюдение этих правил может значительно уменьшить риск острых отравлений лекарственными средствами.

ГЛАВА 44

ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА

При ряде заболеваний и массивных кровопотерях (при большом объеме оперативных вмешательств), ожогах, отравлениях, травмах, ряде инфекционных заболеваний (холере), шоке и др. возникает необходимость переливания крови.

Однако переливание крови не всегда возможно, доступно и безопасно. Высокий уровень инфицирования населения вирусами, в том числе гепатитов, стремительное распространение ВИЧ привели к повышению риска инфицирования больных при применении донорской крови и ее компонентов в инфузионной терапии. При массовых поражениях населения в условиях мирного или военного времени, а также во время природных или техногенных катастроф весьма проблематично применение консервированной крови и ее компонентов.

В современной терапии в ряде случаев, помимо донорской крови, применяют плазмозамещающие растворы.

Плазмозамещающие растворы — это лекарственные средства, восполняющие дефицит плазмы крови или отдельных ее компонентов.

Плазмозамещающие растворы, близкие по составу к плазме крови и вводимые в больших количествах, называют инфузионными. Эти растворы способны некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма или изолированных органов, не вызывая патологических сдвигов. Инфузионные растворы вводятся в организм в больших объемах от нескольких литров до нескольких десятков литров.

Инфузионные растворы — это такие растворы, которые способны поддерживать функции организма, не вызывая сдвига физиологического равновесия или приводя это равновесие к норме. Они, как правило, содержат макроэлементы, характерные для плазмы крови, но могут быть насыщены и микроэлементами, выполняющими важную физиологическую функцию.

Кровь в организме человека составляет 7,8% по отношению к общей массе тела, плазма — 4,4%, форменные элементы крови — 3,4%. Средний диаметр эритроцита 7,55 ± 0,0009 мкм; pH капиллярной крови 7,37–7,45. Осмолярность 300 ± 5 мОсм/л (миллиосмоль/л). Кровь, представляющая собой сложный раствор, содержащий различные молекулы неэлектролитов (мочевину, глюкозу и др.), ионы (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^{2-} и др.) и мицеллы (белок), имеет осмотическое давление, равное сумме осмотических давлений содержащихся в ней ингредиентов. Различные растворенные в крови вещества неодинаково осмотически активны. Основными носителями этих свойств являются электролиты и прежде всего ионы Na^+ и Cl^-, хотя их массовая концентрация в крови сравнительно невелика.

Ведущую роль в поддержании осмотического гомеостаза играют ионы натрия, на долю которых приходится более 90% внеклеточных катионов. Для поддержания нормального осмотического давления даже небольшой дефицит натрия не может быть заменен никакими другими катионами, так как такая замена выражалась бы в резком увеличении концентрации этих катионов во внеклеточной жидкости, следствием чего неизбежно явились бы грубые расстройства жизнедеятельности организма.

Осмотическое давление, обусловленное высокомолекулярными коллоидными веществами, называется онкотическим давлением. Несмотря на значительное содержание белка в плазме, его доля в создании общего осмотического давления плазмы невелика, так как молярная концентрация белков весьма низкая в силу их очень большой молекулярной массы. В связи с этим альбумины (концентрация 42 г/л) создают онкотическое давление, равное 0,6 мОсм/л, а глобулины и фибриноген, молекулярная масса которых еще выше, создают онкотическое давление 0,2 мОсм/л.

Осмолярность крови определяется суммарной концентрацией растворенных в ней частиц, в нормальных условиях представляет собой одну из биологических констант. Осмолярность плазмы измеряется в миллиосмолях на литр, у здоровых людей значения этого показателя колеблются в узких пределах: 285 ± 5 мОсм/л, осмолярность крови составляет 300 ± 5 мОсм/л. В норме этот показатель регулируется с помощью осморегуляторов.

В организме человека осмолярность составляет одну из важнейших характеристик гомеостаза, а ее регуляция — один из главных компонентов водно-электролитного обмена.

Вливание инфузионных растворов без учета их осмолярности и значения pH является главным фактором, приводящим к осложнениям инфузионной терапии. Это может не только привести к нарушению свертываемости крови, развитию тромбозов и кровотечений, но и вызвать тяжелые повреждения внутренних органов.

Гиперосмолярные состояния возникают в результате острой и хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, ожогов, сепсиса, введения маннитола.

Очень часто гиперосмотические растворы используются самостоятельно или в комбинации с другими растворами. Частое их использование приводит к потенциальному риску возникновения гиперосмолярности, которая может иметь опасные последствия. Быстрое вливание гиперосмолярных растворов может привести организм к состоянию гиперосмолярности. Очень важно учитывать и уметь рассчитывать физиологические показатели растворов, объяснять возможные отклонения.

В настоящее время инфузионные растворы практически не готовят в аптеках, а изготавливают на фармацевтических предприятиях. Выпускаются они, как правило, в полимерных упаковках. На этикетках инфузионных лекарственных препаратов приводят значение теоретической осмолярности в мОсм/л, значение которой учитывается при проведении

инфузионной терапии. Если осмолярность не может быть рассчитана теоретически, то указывают среднее значение осмолярности в соответствии с Общей фармакопейной статьей «Осмолярность».

Поскольку инфузионные растворы вводятся в организм при различных патологических состояниях в значительных объемах (литры, а иногда десятки литров — при заболевании холерой), они активно влияют на осмотический гомеостаз. Нарушение осмотического гомеостаза крови резко проявляется у больных в условиях патологии и искусственного кровообращения. Это обусловлено не только нарушением водно-электролитного баланса вследствие исходной недостаточности кровообращения различной этиологии, патологических сдвигов внутренней среды организма под влиянием искусственного кровообращения, но и широким применением многокомпонентных инфузионных растворов различного состава и концентрации. Таким образом, инфузионные растворы, вводимые в организм в больших количествах, не должны нарушать гомеостаз крови и должны по возможности максимально соответствовать составу крови. То есть они должны быть изоосмотичны (в ряде случаев допустимо введение гиперосмотичных растворов), изоионичны (близки к ионному состави крови), изогидричны (pH ~ 7,36) и изовязкостны (иметь вязкость, близкую к вязкости плазмы крови) плазме крови. С целью увеличения вязкости инфузионных растворов к ним добавляют некоторые высокомолекулярные соединения.

История применения инфузионных растворов насчитывает более полутора столетий. Одним из первых плазмозамещающих растворов был изоосмотический раствор натрия хлорида (1832 г.), использованный при обезвоживании организма, вызванном холерой. Натрия хлорид поддерживает соответствующее осмотическое давление плазмы крови и внеклеточной жидкости. При снижении концентрации натрия хлорида в плазме крови вода переходит из сосудистого русла в ткани, при значительном дефиците возникают спазмы гладких мышц и судорожные сокращения скелетной мускулатуры, нарушаются функции нервной и сердечно-сосудистой систем. Возникают симптомы так называемой «солевой лихорадки» (усиление жажды, бледность кожных покровов, повышение температуры, пастозность голеней). Таким образом, изоосмотичность раствора является необходимым, но не единственным требованием, которому должны отвечать плазмозамещающие растворы. Они должны содержать необходимый солевой комплекс, воссоздающий состав плазмы крови, то есть должны быть изоионичны. Поэтому в состав плазмозамещающих растворов входят ионы K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^+, Cl^-, SO_4^{2-}, PO_4^{3-} и др.

Плазмозамещающие растворы должны быть изогидричны, то есть соответствовать значению pH плазмы крови в пределах 7,36–7,47. В процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализуемые в норме за счет буферных систем крови, таких как карбонатный, фосфатный и др. Изогидричность физиологических растворов плазме крови достигается введением натрия гидрокарбоната, натрия гидрофосфата и натрия ацетата.

При применении инфузионных растворов часто возникает необходимость в длительной их циркуляции при введении в кровяное русло. С этой целью добавляют вещества, повышающие вязкость растворов, приближая ее к вязкости плазмы крови человека. Для повышения вязкости растворов добавляют: кровь человека, продукты белкового происхождения, синтетические высокополимеры. Плазмозамещающие растворы, содержащие вещества, повышающие вязкость, используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных.

Из числа синтетических высокополимеров наиболее часто используют декстран — водорастворимый высокополимер глюкозы, который получают из свекловичного сахара путем ферментативного гидролиза.

Таким образом, помимо общих требований, предъявляемых к растворам для инъекций — апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений — к инфузионным растворам предъявляют и специфические требования. Растворы должны быть изоосмотичны, изоионичны, изогидричны и изовязкостны плазме крови. Их вязкость не должна превышать вязкость плазмы крови. В зависимости от цели использования некоторые из этих требований могут быть и не реализованы.

Идеальный препарат для замещения плазмы и восстановления объема циркулирующей жидкости должен:

- быстро возмещать потерю объема циркулирующей крови;
- восстанавливать гемодинамическое равновесие;
- нормализовывать микроциркуляцию;
- иметь достаточно длительное время пребывания в кровеносных сосудах;
- улучшать реологию (текучесть) циркулирующей крови;
- обеспечивать доставку кислорода в ткани;
- легко метаболизироваться, не накапливаться в тканях, легко выводиться и хорошо переноситься;
- оказывать минимальное воздействие на иммунную систему.

В настоящее время инфузионные растворы нашли широкое применение в медицине. Среди всего многообразия инфузионных растворов нет идеального препарата, который полностью мог бы заменить все функции форменных элементов и жидкой части крови.

Существует около 20 различных классификаций инфузионных растворов. Чаще всего их делят на шесть групп согласно основным функциям крови, осуществляющим направленность их действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия

— Электролитные растворы: натрия хлорида (0,9, 3, 5, 10%), Рингера, Рингера–Локка, Рингера лактат, Дисоль, Трисоль, Квартасоль, Хлосоль, Ацесоль, Лактасоль, Йоностерил, Йоностерид Д5, Дарроу

— Растворы натрия гидрокарбоната 1,4, 3, 4, 7, 8,4%

— Энтеральные препараты: Регидрон

Гемодинамические (противошоковые) растворы
- На основе декстрана: Полиглюкин, Рондекс, Неорондекс, Лонгастерил 70, Реополиглюкин, Лонгастерил 40, Реомакродекс, Полифер, Полиглюсоль
- На основе желатина: Желатиноль, Плазможель, Геможель, Гелоплазма баланс, Гелофузин
- На основе гидроксиэтилкрахмала: Рефортан, Стабизол ГЭК, ХАЕС-стерил, Волекам
- Препараты крови: жидкость Петрова, Постаб (растворы альбумина), Протеин

Дезинтоксикационные растворы
- На основе низкомолекулярного поливинилпирролидона: Гемодез, Неогемодез, Глюконеодез (Повидон), Реамберин, Энтеродез
- На основе низкомолекулярного поливинилового спирта: Полидез

Препараты для парентерального питания
- Белковые гидролизаты: Гидролизин, Казеина гидролизат, Аминосол, Амиген, Аминон, Аминокровин, Гидрамин, Гидрамин-АК, Аминотроф, Фибриносол
- Источники энергетического обеспечения: раствор глюкозы (5, 20, 40%), Глюкостерил
- Липидные эмульсии: Липидин-2, Интралипид, Липофундин, Венолипид, Эмульсан, Липофундин МСТ/ЛСТ, Липомайз

Переносчики кислорода
- Растворы гемоглобина: Геленпол
- Эмульсии фторуглеродов на основе фтордекалина: Перфторан, Перфукол, Флюсол-Да

Комплексные (полифункциональные) растворы: Реоглюман, Полифер, Лактопротеин, Лактосорбал

44.1. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия

К этой группе относятся солевые растворы, осмодиуретики. С помощью этих растворов осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, отеках мозга, токсикозах (происходит увеличение почечной гемодинамики). В эту группу входят растворы, содержащие в своем составе все необходимые жизненно важные катионы и анионы. Электролитные растворы: натрия хлорида (0,9, 3, 5, 10%), Рингера, Рингера–Локка, Рингера лактат, Дисоль, Трисоль, Квартасоль, Хлосоль, Ацесоль, Лактасоль, Йоностерил, Йоностерид Д5, растворы Дарроу, натрия гидрокарбоната 1, 4, 3, 4, 7, 8,4%, энтеральные препараты (Регидрон).

44.2. Гемодинамические (противошоковые) растворы

Гемодинамические (противошоковые) растворы предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемо-

динамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения, для разведения крови во время операций. Эти растворы, как правило, долго циркулируют в кровяном русле — от нескольких часов до суток и более. При изготовлении этой группы растворов используются декстран, желатин и его производные и производные гидроксиэтилкрахмала.

44.2.1. Растворы на основе декстрана

Растворы на основе декстрана очень распространены на просторах СНГ ввиду их дешевизны и по-прежнему широко применяются. Они имеют ряд недостатков, к которым прежде всего относится отрицательное воздействие на систему гемокоагуляции (провоцируют и усиливают фибринолиз). Также следует не забывать об отрицательном воздействии этих препаратов на паренхиму почек («декстрановый ожог»). Метаболизируются декстраны в организме чрезвычайно медленно. Аллергические реакции (в том числе и фатальные) встречаются при переливании декстранов довольно часто.

44.2.2. Растворы на основе желатина

Желатин и его аналоги находят широкое применение. Содержат пептиды с различной молекулярной массой. Волемический эффект ниже, чем у декстранов, и продолжается всего несколько часов. Ранее считалось, что препараты желатина не влияют на систему свертывания, но оказалось, что это далеко не так. Желатин увеличивает время кровотечения, ухудшает формирование сгустка и агрегацию тромбоцитов. Интересная ситуация также сложилась в связи с угрозой распространения посредством препаратов желатина возбудителя трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатии (бешенства коров), который не уничтожается обычными режимами стерилизации. Совместное применение препаратов декстранов и желатина влечет за собой развитие геморрагий, так как их негативное действие на свертывающую систему взаимно усиливается.

44.2.3. Растворы на основе гидроксиэтилкрахмала

Препараты гидроксиэтилкрахмала — относительно новая группа инфузионных растворов, их получают из амилопектинового крахмала (природного полисахарида). Молекула гидроксиэтилкрахмала состоит из полимеризованных остатков глюкозы. Препараты гидроксиэтилкрахмала дают выраженный волемический эффект, продолжительность которого зависит от молекулярной массы препарата и степени замещения. Эти препараты нетоксичны, не оказывают отрицательного действия на коагуляцию крови и не вызывают аллергических реакций. Они имеют тесное структурное сродство с гликогеном, что объясняет высокую переносимость оксиэтилкрахмала организмом. Способны расщепляться с освобождением незамещенной глюкозы.

44.3. Дезинтоксикационные растворы

Дезинтоксикационные растворы способствуют связыванию и выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии. Главная задача при использовании этих растворов — связывание токсинов и быстрое их выведение из организма.

Многие заболевания и патологические состояния (отравления различными ядами, инфекционные заболевания, ожоги, острая почечная и печеночная недостаточность и др.) сопровождаются интоксикацией организма (см. гл. 43). При тяжелых интоксикациях необходима активная дезинтоксикационная терапия, направленная на связывание и выведение токсинов из организма. С этой целью чаще всего используют растворы спирта поливинилового (Полидез) или поливинилпирролидона (Неокомпенсан, Гемодез и Желатиноль), адсорбирующие и обезвреживающие токсины, которые потом выводятся почками. При различных отравлениях одним из наиболее эффективных способов дезинтоксикации является форсированный диурез.

44.4. Препараты для парентерального питания

44.4.1. Белковые гидролизаты

Препараты для парентерального питания служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям. Для этих целей используются плазмозамещающие растворы, содержащие белки. Среди белковых препаратов выделяют гидролизаты белков и смеси аминокислот. Источниками получения белковых гидролизатов служат казеин, белки крови крупного рогатого скота, мышечные белки, а также эритроциты и сгустки донорской крови. При получении белковых гидролизатов исходное сырье подвергают ферментативному или кислотному гидролизу. Используют как средства для парентерального питания: раствор Гидролизина, Казеина гидролизат, Аминокровин, Фибриносол, Амикин, Полиамин.

44.4.2. Источники энергетического обеспечения

Растворы глюкозы применялись ранее для восполнения объема циркулирующей крови и для парентерального питания. Однако от их использования с этой целью в последние годы отказываются в связи с тем, что глюкоза через короткое время после введения, проходя все циклы своего метаболизма, превращается в свободную воду, которая уходит во внутриклеточный сектор. В настоящее время единственным показанием для назначения растворов глюкозы является доказанная гипогликемия.

44.4.3. Липидные эмульсии

Для коррекции жирового обмена и повышения калорийности парентерального питания применяются жировые эмульсии, содержащие полиненасы-

щенные жирные кислоты. Жир является наиболее калорийным продуктом, однако для его утилизации необходимо выдерживать оптимальные дозы и скорость введения. Жировые эмульсии не должны вводиться вместе с концентрированными полиионными растворами глюкозы, а также перед и вслед за ними.

44.5. Переносчики кислорода

Переносчики кислорода восстанавливают дыхательную функцию крови. Создание кровезаменителей, выполняющих основную функцию крови — перенос кислорода тканям организма, так называемой «искусственной крови», является важной, но очень трудной задачей. В настоящее время интенсивно разрабатываются два направления в создании кровезаменителей с функцией переноса кислорода.

44.5.1. Растворы модифицированного гемоглобина

К этой группе относится Геленпол (пиридоксилированный полимеризованный гемоглобин крови человека). В состав Геленпола входит лиофильно высушенное полимерное производное гемоглобина со стабилизаторами в виде глюкозы и аскорбиновой кислоты. Клинические наблюдения и данные экспериментальных исследований показывают, что Геленпол моделирует дыхательную функцию эритроцитов и функции плазменных белков, повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез. Геленпол применяют при гиповолемии, анемии и гипоксических состояниях.

44.5.2. Эмульсии перфторуглеродов

Основными препаратами этой группы являются Перфторан, Перфукол, Флюсол-Да. Перфторуглероды пассивно переносят кислород и углекислый газ пропорционально перепаду парциального давления соответствующего газа, усиливают поток кислорода и углекислого газа за счет увеличения их массопереноса, обусловленного повышенной растворимостью газов в перфторуглеродах и возможностью свободного прохождения газов через частицы. Перфторуглероды — химически инертные вещества, не подвергающиеся метаболическим превращениям в организме человека. Препараты применяются в качестве противошокового и противоишемического средства; обладают реологическими, гемодинамическими, диуретическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными и сорбционными свойствами.

Следует отметить, что до сих пор не удается решить проблему удешевления производства и качественной стерилизации кровезаменителей — переносчиков кислорода. В связи с этим в клинической практике они применяются довольно редко.

44.6. Комплексные (полифункциональные) растворы

Комплексные (полифункциональные) растворы обладают широким диапазоном действия (противошоковым и дезинтоксикационным действием, способствуют нейтрализации метаболического ацидоза, при повторных переливаниях нормализуют белковый обмен). Эти растворы могут содержать в своем составе основные ионы, диоксид углерода, который, поступая в кровь, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, глюкозу как энергетический источник, альбумин и другие компоненты. Примером таких растворов могут быть Лактопротеин и Лактосорбал.

Последние две группы растворов в последнее время особенно активно разрабатываются.

Препараты этих групп используются в инфузионной терапии. Инфузионная терапия — это капельное введение или вливание внутривенно, внутриартериально или под кожу лекарственных средств и биологических жидкостей с целью нормализации водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса организма, а также для форсированного диуреза (в сочетании с мочегонными средствами) и пр.

Показания к инфузионной терапии: все разновидности шока, кровопотери, гиповолемия, потеря жидкости, электролитов и белков в результате неукротимой рвоты, ацидоз, алкалоз и отравления. Противопоказаниями к инфузионной терапии являются острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких и анурия.

Инфузионная терапия — очень ответственное мероприятие, должна проводиться под строгим контролем и своевременно корректироваться в случае необходимости. Контроль проводимой инфузионной терапии осуществляется посредством комплексной динамической клинико-лабораторной характеристики состояния больного, направленной в первую очередь на выявление избыточной или недостаточной нагрузки жидкостью с последующим проведением соответствующей коррекции. При этом оцениваются показатели гемодинамики, водно-электролитного баланса и диуреза. Как правило, в каждом случае инфузионная терапия должна проводиться индивидуально с учетом всех особенностей больных.

ГЛАВА 45

ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Бурное развитие современной медицины, в том числе и фармакологии, сопровождается постоянным поиском и открытием новых лекарственных препаратов. Также существует постоянная потребность в более глубоком изучении свойств уже известных лекарственных препаратов, что требует от современного провизора владения навыками квалифицированного поиска, анализа и распространения фармацевтической информации. Под «фармацевтической информацией» понимается информация, характеризующая фармацевтическую и медицинскую стороны обращения лекарственных средств. К ней относят сведения о фармакологических, химических, фармакоэкономических и других свойствах ЛС, сведения о процессах их производства, распределения и отпуска. Основными потребителями фармацевтической информации являются:

— провизоры;
— врачи и другие медицинские работники;
— пациенты;
— работники здравоохранения и органы исполнительной и законодательной власти.

Предметом изучения фармацевтической информации как дисциплины являются навыки квалифицированного поиска, анализа, оценки и распространения информации о ЛС. Инструментом служит фармацевтическая информатика, использующая информационные технологии для эффективной организации, анализа и управления информацией о ЛС.

Возникновение фармацевтической информации как отдельного раздела фармации было обусловлено бурным развитием медицинских и информационных технологий. Специалист в области фармацевтической информации (провизор-информатор) должен обладать клиническими знаниями и навыками, позволяющими давать четкие, правильные и исчерпывающие рекомендации по использованию лекарственных средств.

Впервые термин «фармацевтическая информация» появился в 1962 г., когда в университете Кентукки (США) был открыт первый центр фармацевтической информации, основной функцией которого было обеспечение врачей фармацевтической информацией, необходимой для лечения пациентов. Создание такого центра стало первым шагом к интеграции провизоров и фармацевтов в процесс лекарственной терапии больных. Со временем особенно остро стала ощущаться потребность в технически грамотных и подготовленных специалистах, владеющих навыками применения биомедицинских знаний, научных принципов и профессиональных знаний для использования и распространения данных из био-

медицинской литературы. Появление потребности в специалистах такого рода объяснялось, с одной стороны, возросшей доступностью фармацевтической информации, а с другой стороны, возможностью обеспечить население качественной медицинской помощью благодаря рациональному применению лекарственных средств под контролем квалифицированного специалиста.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Выделяют три основные группы факторов, оказывающих влияние на развитие фармацевтической информации:

1. Развитие медицины.
2. Появление новых информационных технологий.
3. Внедрение принципов доказательной медицины в повседневную практику.

Рассмотрим поподробнее каждый из них.

1. *Развитие медицины, медицинских технологий и появление новых ЛС*, с одной стороны, повышают качество медицинской помощи, но с другой стороны, новые препараты являются менее изученными и могут вызвать ранее неизвестные побочные эффекты. Зачастую при выходе нового препарата на рынок о некоторых побочных эффектах ничего не известно, либо известно мало, так как они наблюдаются редко. Как правило, информация о новом препарате недостаточна и может быть недоступна для пациента. В этом случае ведущая роль принадлежит специалисту в области фармацевтической информации, так как он может провести квалифицированный поиск необходимой информации и сообщить в органы фармаконадзора или в компанию-производитель о наблюдаемом у пациента незарегистрированном побочном эффекте. Согласно определению ВОЗ, фармаконадзор — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку и предупреждение неблагоприятных побочных реакций или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами.

2. Появление новых информационных технологий оказывает значительное влияние на возможности хранения и управления фармацевтической информацией. Хотя в настоящее время объем информации значительно увеличился, управлять ею стало проще. Интернет стал доступен огромному количеству людей, что обеспечило доступность в том числе и научных публикаций. Вместе с тем информация через Интернет распространяется гораздо быстрее, чем на бумажном носителе, что очень важно при появлении новой информации о безопасности ЛС. Многие известные издания имеют интернет-версии журналов, что также повышает их доступность. Пациенты сами могут найти информацию в Интернете по интересующим их вопросам, но эта информация не всегда соответствует действительности и является полной, поэтому очень важна доступность качественной информации.

3. *Внедрение принципов доказательной медицины в повседневную практику*. Концепция доказательной медицины заключается в том, что врачи в своей практике при принятии клинических решений должны руководствоваться не только собственным опытом и предпочтениями пациентов, но и данными качественных клинических исследований. Таким образом, концепция доказательной медицины способствует внедрению результатов качественных клинических исследований в жизнь, при этом важная роль отводится оценке качества клинических исследований.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОТВЕТАМ НА ЗАПРОСЫ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Важным навыком, необходимым провизору как специалисту в области фармацевтической информации, является умение давать исчерпывающие ответы на вопросы работников здравоохранения и пациентов. В 1975 г. Watanabe et al. разработали системный подход к ответам на запросы информации о ЛС, состоящий из 7 этапов. Данный подход может быть использован провизорами в любой сфере деятельности: при поиске данных о фармакологических свойствах препарата, при работе в аптеке и на фармацевтическом производстве и т. д., то есть во всех ситуациях, когда необходима профессиональная консультация провизора. Компоненты системного подхода к ответам приведены в табл. 45.1.

Таблица 45.1

Этапы системного подхода к ответам на вопросы

1	Сбор демографических данных о том, кто задает вопрос
2	Получение дополнительной информации
3	Определение и категоризация конечного вопроса
4	Разработка стратегии и проведение поиска
5	Проведение оценки информации, ее анализ и синтез
6	Формулировка ответа
7	Отслеживание результатов

На первом этапе исследователю необходимо *собрать демографические данные* о том, кто задает вопрос (какими знаниями, квалификацией он обладает, какую должность занимает). Часто бывает так, что квалификация человека, задающего вопрос, угадывается по формулировке вопроса. Например, задать вопрос о доступности нового ЛС могут и пациент, и врач, но очевидно, что сформулированы эти вопросы будут по-разному.

Следующим этапом является *сбор дополнительной информации* для составления полной картины о вопросе и наиболее исчерпывающего ответа на него. По сути, необходимо ответить на вопрос о том, почему эта информация о ЛС необходима. Возможно, вопрос связан с конкретным пациентом или является абсолютно теоретическим. Полезно также уточнить, ка-

кие источники уже изучил человек, задающий вопрос. Хотя часто бывает, что люди не могут эффективно использовать доступные источники и даже требуется повторное изучение использованных источников.

На третьем этапе *формулируется конечный вопрос* и происходит его *категоризация*. Часто бывает так, что конечный вопрос не совпадает с исходным вопросом. Сбор дополнительной информации исследователем позволяет ему сформулировать конечный вопрос более эффективно, чтобы получить наиболее полный ответ. Под категоризацией подразумевается отнесение вопроса к определенной категории, например к эффективности ЛС, безопасности ЛС, применению ЛС при беременности и лактации, фармакокинетике и т. д.

На четвертом этапе *разрабатывается стратегия поиска информации*. Стратегия поиска во многом зависит от того, к какой категории был отнесен вопрос. Например, если вопрос касается побочного эффекта ЛС, в качестве источников информации необходимо использовать ресурсы, ориентированные на аспекты безопасности ЛС. После отбора ресурсов для изучения необходимо отобрать те из них, которые будут изучены в первую очередь, так как более вероятно, что в них будет содержаться необходимая информация.

На пятом этапе необходимо *объективно оценить полученную информацию*.

На шестом этапе *формулируется ответ*. При этом необходимо учитывать, для кого мы это делаем. Важно, чтобы уровень изложения информации был доступен и понятен тому, кто задал вопрос.

Заключительным этапом является *отслеживание результатов запроса*. Это необходимо для того, чтобы понять, насколько правильно и исчерпывающе был дан ответ и требует ли он дальнейшего уточнения и доработки.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИСТОЧНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Все источники фармацевтической информации можно разделить на третичные, вторичные и первичные. Третичные источники — это учебники, полнотекстовые базы данных, обзорные статьи. Вторичные источники — индексные (каталожные) и реферативные базы данных. Первичные источники — результаты клинических исследований.

Третичные источники удобны, легки в использовании и знакомы всем специалистам. Основной их недостаток — они отстают во времени и поэтому предоставляют не самую современную информацию. Медицинская информация меняется так быстро, что данные могут устареть уже к моменту выхода учебника в свет. К другим недостаткам относятся опечатки, неправильная интерпретация информации, недостаточная квалификация авторов. Поэтому необходимо оценивать качество третичных источников. Основные вопросы для оценки качества третичных источников приведены в табл. 45.2.

Таблица 45.2

Вопросы для оценки третичных источников

1. Имеет ли автор достаточные опыт и знания в этой области?
2. Соответствует ли информация по времени дате публикации?
3. Имеются ли соответствующие ссылки?
4. Кто финансирует издание?

Важно, чтобы источник соответствовал типу запрашиваемой информации. Например, хороший и полный справочник по терапии не будет содержать достаточно информации по фармакокинетике ЛП.

Вторичные источники — это базы данных, в которых содержатся ссылки на первичные источники (описания результатов клинических исследований). Ссылки могут быть в формате индексов (библиографические данные: автор, название статьи, журнал) или иметь краткое описание статьи (abstract). Различные базы включают различные журналы, сборники статей, поэтому необходимо проводить поиск по разным базам данных.

Первичные источники — это сами исследования и отчеты о них, как опубликованные, так и неопубликованные. Не все статьи, опубликованные в журналах, являются первичными источниками. Бывают обзорные статьи, редакционные статьи — это третичные источники. Информацию о первичных источниках (клинических исследованиях) можно найти на таких сайтах, как www.clinicaltrials.gov; www.controlled-trials.com.

АЛГОРИТМ ПОИСКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Ежедневно увеличивается количество медицинской информации и медицинской литературы. Ежегодно издается 17 000 медицинских книг. Каждый месяц выходит 5000 медицинских журналов.

Только 10–15% материалов, выходящих сегодня в печать, в дальнейшем будут представлять научную ценность. Если цель изучения источников информации — целенаправленный поиск или систематический обзор, то при случайном выборе теряется время и пропускается много ценных статей. Чтобы этого не происходило, необходимо использовать базы данных, указатели, а также применять системный подход, то есть иметь алгоритм поиска. Обычный алгоритм поиска представляет собой продвижение от третичной литературы к вторичной, а затем к первичной. Иногда нет необходимости применять все этапы поиска. Например, вопрос о механизме действия препарата может быть решен только с помощью третичных источников. Однако вопрос о применении препарата не по показанию (off-label) у определенной группы пациентов может быть решен только с помощью первичных источников.

ПОИСК ИНФОРМАЦИИ ПО ЭЛЕКТРОННЫМ БАЗАМ ДАННЫХ

Библиографическая база статей по медицинским наукам Medline создана Национальной медицинской библиотекой США (National Library of

Medicine — NLM). Она содержит множество медицинских статей из 5000 журналов, выпускаемых более чем в 70 странах мира. В Medline содержатся данные с 1966 г. до настоящего времени. Информация с 1950 по 1965 г. включена в так называемый «старый Medline», а новые и необработанные данные содержатся в базе PreMedline.

Medline доступна в режиме онлайн через сервер Национальной медицинской библиотеки Pubmed, через платных поставщиков, а также в виде коллекции компакт-дисков. Содержание базы одно и то же вне зависимости от способа доступа к ней. Различия заключаются в командах, которые нужно вводить для поиска информации. Эти команды зависят от программного обеспечения, предоставляющего доступ к Medline.

PubMed доступен в Интернете по адресу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ (рис. 45.1). Коммерческими поставщиками Medline являются Ovid Technologies (OVID), Aries Systems inc. (Knowledge Finder). Статьи в Medline можно найти двумя путями.

1. По любому слову, приведенному в базе, включая слова в названии статьи, реферате, именах авторов, наименовании учреждения, в котором было проведено исследование.

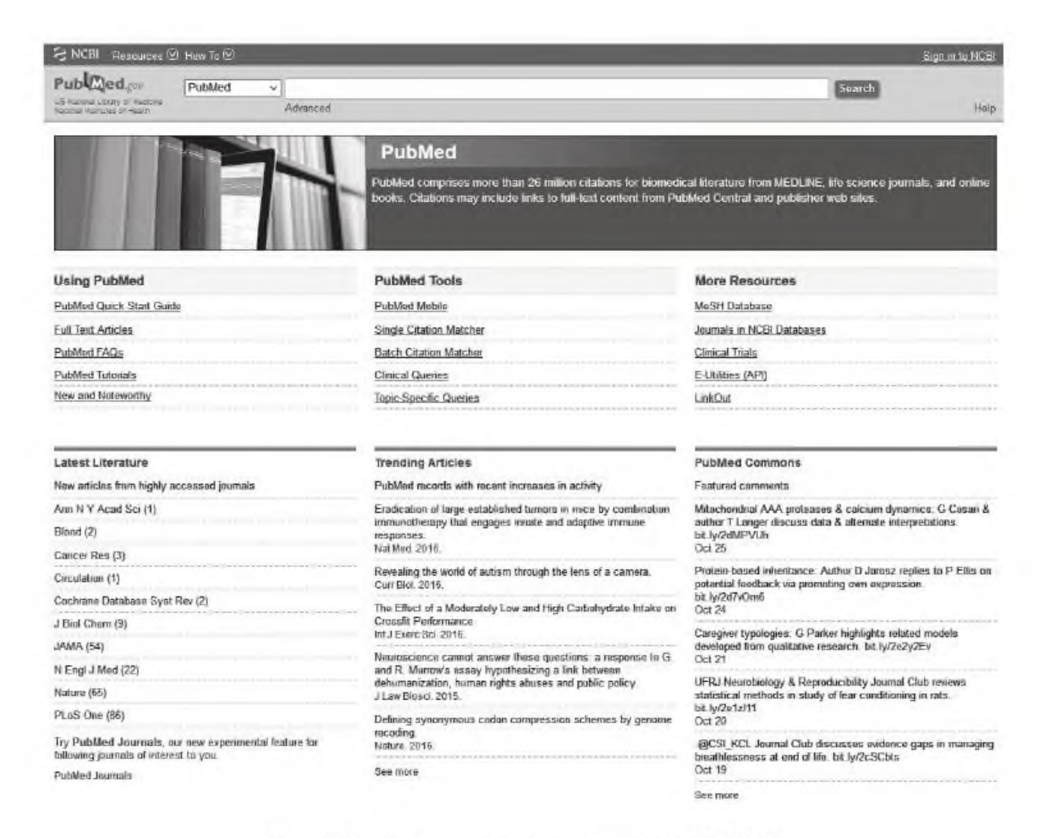


Рис. 45.1. Стартовая страница сервера PubMed

2. По словарю медицинских терминов, известному под названием «медицинские предметные рубрики» (MeSH, от англ. medical subject heading). Преимущество поиска по системе MeSH заключается в том, что для описания одних и тех же явлений используются одинаковые термины, у которых может быть множество синонимов. Благодаря своей структуре система позволяет осуществлять поиск по разделам и группам, а не по отдельным категориям.

ПОИСК В PUBMED

— Простой поиск

Для простого поиска необходимо ввести слово (слова) в графу поиска (Search на рис. 45.1). В этом случае будет проводиться поиск всех упоминаний данного слова (термина). Графа поиска доступна с любой страницы (домашней, результатов поиска и т. д.). После получения результатов поиска можно ознакомиться с тем, как проводился поиск. Для этого в правой колонке необходимо выбрать «Детали поиска» (Search details).

— Поиск по автору

Для поиска статьи по имени автора необходимо ввести фамилию и инициалы автора (без знаков препинания) в графу поиска. Например, Newson

Рис. 45.2. Страница расширенного поиска

AJ. Возможен также расширенный поиск. Для этого выберите «Расширенный поиск» (Advanced Search) в верхней строке (рис. 45.1) — откроется страница расширенного поиска (рис. 45.2). На этой странице в графе «Search builder» (дословно — строитель поиска) надо выбрать «Author», а затем добавить фамилию и инициалы автора и нажать «Add to Search Box». Фамилия перенесется в графу поиска, после чего можно нажать «Search».

— Поиск по автору и теме

Для поиска по автору и теме публикации необходимо ввести в графу поиска фамилию, инициалы автора и тему поиска без союза и. Например, для поиска статей автора Lipton RB, посвященных мигрени, необходимо ввести «Lipton RB migraine» в графу поиска.

— Поиск с использованием ограничений

Часто бывает необходимо сузить результаты поиска. Например, когда нас интересует определенный тип публикации — обзорная статья, клиническое исследование, метаанализ или нужны публикации на определенном языке и т. д. Для этого необходимо использовать опцию ограничения («Limits»), которая находится над графой поиска. После установки ограничений они будут применяться ко всем результатам поиска, поэтому нужно не забывать их отменять при смене темы поиска.

— Поиск по библиографическому описанию

Для поиска по библиографическому описанию выберите на домашней странице PubMed (рис. 45.1) в колонке «PubMed Tools» графу «Single Citation Matcher» — откроется новая страница (рис. 45.3). На этой странице необходимо вписать Journal (название журнала), Date (дата публикации), Volume (том), Issue (выпуск), First Page (номер первой страницы), Author Name (имя автора), Title words (слова в названии статьи). Не все графы являются обязательными для заполнения.

— Поиск с помощью каталога медицинских предметных рубрик (MeSH terms)

Каталог медицинских предметных рубрик представляет собой специальный словарь медицинских терминов, который используется системой Medline для индексирования журнальных статей. У этого каталога есть своя страница, попасть на которую можно, выбрав в колонке «More Resources» на домашней странице PubMed (рис. 45.1) рубрику MeSH Database. Также можно в верхней строке поиска на домашней странице заменить PubMed на MeSH и нажать «Поиск». На странице каталога медицинских предметных рубрик (рис. 45.4) есть своя графа поиска, в которую можно внести любой медицинский термин и нажать «Поиск». В результате будет найдено, какому MeSH-термину соответствует использованный вами термин, то есть с помощью какого слова кодировались статьи, в которых упоминается данное явление. Это позволит найти все статьи, где речь идет об этом явлении, даже если оно названо в статье по-другому. В результате поиска вначале вы получите, какому MeSH-термину соответствует использованный вами термин, причем обязательно будет дано определение MeSH-термина. Напротив термина будет графа «Links», нажав на которую можно выбрать, как проводить поиск данного термина — при каждом упо-

минании (выбрать «PubMed») или только в тех статьях, где этот термин является основной темой (выбрать «PubMed — Major Topic»).

Часто бывает необходимо сочетать в поиске несколько MeSH-терминов. Для этого сначала необходимо перейти на страницу каталога медицинских предметных рубрик (MeSH Database), как это описано выше. Затем в графу поиска ввести первый интересующий нас термин и нажать «Поиск». В результате будет найден соответствующий MeSH-термин, который необходимо отметить галочкой нажатием на квадрат справа от термина. Далее в графе «Send To» (над результатами поиска) нужно выбрать «Search Box With AND», таким образом, первый термин будет добавлен в графу поиска PubMed, а союз И необходим для добавления следующего термина. Для того чтобы добавить в поиск еще один термин, сначала надо очистить предыдущую графу поиска. Для этого надо нажать «Clear» в графе поиска MeSH-термина. Затем в эту графу вносится новый термин и повторяются все действия, описанные выше с первым термином. В результате в графе поиска PubMed мы имеем два термина, после чего нажимаем «Поиск». Таким образом, система ищет все статьи, в которых эти два термина упоминаются вместе.

Результаты поиска всегда можно сохранить, но для этого необходимо быть зарегистрированным пользователем. Для сохранения результатов поиска необходимо нажать на «Save Search» над строкой поиска. Кроме

Рис. 45.3. Страница поиска по библиографическим данным

Рис. 45.4. Страница каталога медицинских предметных рубрик (MeSH)

того, сохранение результатов поиска позволяет по желанию пользователя получать на электронную почту уведомления об обновлениях по данной тематике. Возможно получение уведомлений еженедельно или ежемесячно, в формате индексов или рефератов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Общая рецептура

Рецепт — это письменное обращение врача или другого уполномоченного лица (фельдшера, акушерки) к провизору или фармацевту о приготовлении и отпуске лекарственного средства пациенту с указанием, как этим лекарственным средством пользоваться. Термин «рецепт» происходит от латинского слова «*recipere*» — взять.

Рецепт является медицинским, финансовым и юридическим документом, который выписывается в соответствии с правилами, установленными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1175н от 20.12.2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Данный приказ утверждает:

1. Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов.
2. Формы рецептурных бланков.
3. Порядок оформления рецептурных бланков, их учета и хранения.

ПОРЯДОК ВЫПИСЫВАНИЯ РЕЦЕПТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется лечащим врачом, а также фельдшером или акушеркой в случае возложения на них полномочий лечащего врача в порядке, установленном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 марта 2012 г. № 252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты».

Запрещается выписывать рецепты на лекарственные препараты:

1. Медицинским работникам:

— при отсутствии медицинских показаний;

— на лекарственные препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации;

— на лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используются только в медицинских организациях;

— на наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации; зарегистрированные в качестве лекарственных препаратов для лечения наркомании;

2. Индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность, на лекарственные препараты, содержащие наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в списки II и III Перечня.

В настоящее время установлен Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской федерации (постановление Правительства РФ от 30.06.98 № 681).

Список I — список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в РФ запрещен в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ.

Список II — список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ.

Список III — список психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых допускаются исключения некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ.

Список IV — список прекурсоров, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ.

ФОРМЫ РЕЦЕПТУРНЫХ БЛАНКОВ

Установлены следующие формы рецептурных бланков.

1. Форма бланка на лекарственные препараты, не входящие в списки Перечня

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК*

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Наименование (штамп)
медицинской организации

Код формы по ОКУД
Код учреждения по ОКПО
Медицинская документация
Форма № 107-1/у
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

РЕЦЕПТ

(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)

«__»________20___г.

Ф.И.О. пациента ____________________

Возраст ____________________

Ф.И.О. лечащего врача ____________________

руб. | коп. | Rp:

....

....

- -

руб. | коп. | Rp:

....

....

- -

руб. | коп. | Rp:

....

....

- -

Подпись и личная печать
лечащего врача   М.П.

Рецепт действителен в течение 2 месяцев, до 1 года (____________________)
(*ненужное зачеркнуть*)   (*указать количество месяцев*)

* *— для рецептурных бланков, изготовляемых и полностью заполняемых с использованием компьютерных технологий, вводятся дополнительные реквизиты (номер и (или) серия) и место для нанесения штрих-кода*

2. Форма бланка на лекарственные препараты, входящие в список II

Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

штамп медицинской организации

Код формы по ОКУД
Медицинская документация
Форма № 107/у-НП,
утвержденная приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от_________________№______

РЕЦЕПТ

Серия □□□□ № □□□□□□

«__»_______20___г.
(*дата выписки рецепта*)

(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)

Ф.И.О. пациента____

Возраст____

Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования____________

Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка)____

Ф.И.О. врача
(фельдшера, акушерки)____

Rp: ....

....

Подпись и личная печать врача
(подпись фельдшера, акушерки)__________________________________

М.П.

Ф.И.О. и подпись руководителя
(заместителя руководителя или руководителя
структурного подразделения
медицинской организации)______________________________________

М.П.

Отметка аптечной организации об отпуске______________________________

____

Ф.И.О. и подпись работника аптечной организации _______________________

____

М.П.

Срок действия рецепта 5 дней

3. Форма бланка на лекарственные препараты, входящие в списки III, IV, подлежащие предметно-количественному учету, и на препараты, обладающие анаболической активностью

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Наименование (штамп)
медицинской организации

Код формы по ОКУД 3108805
Медицинская документация
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

Серия | | | | № | | | | |

РЕЦЕПТ

«__»________20___г.
(*дата выписки рецепта*)

(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)

____

Ф.И.О. пациента ______________________________
(*полностью*)

Возраст ______________________________________

Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента (истории развития ребенка) ______________________________

____

Ф.И.О. лечащего врача ________________________
(*полностью*)

Руб. Коп. Rp:

....

....

....

....

....

- -

Подпись и личная печать
лечащего врача

М.П.

Рецепт действителен в течение 10 дней

4. Форма бланка на бесплатный или льготный (50%) отпуск лекарственных препаратов

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Штамп

Код медицинской организации

УТВЕРЖДЕНА
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

Код формы по ОКУД 3108805
Форма № 148-1/у-04(л)

Код категории граждан	Код назологической формы (по МКБ-10)	Источник финансирования: (подчеркнуть) 1. Федеральный 2. Субъект Российской Федерации 3. Муниципальный	% оплаты: (подчеркнуть) 1. Бесплатно 2. 50%	Код лекарственного средства (заполняется в аптечной организации)

РЕЦЕПТ Серия________ №________ Дата выписки 20__г.

Ф.И.О. пациента________________________ Дата рождения

СНИЛС	
№ полиса обязательного медицинского страхования	

Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента________________

(*история развития ребенка*)

Ф.И.О. лечащего врача

Руб.	Коп.	Rp:		
.....	.....	... D.t.d.	....	....
.....	.....	... Signa:........................	....	....

(код лечащего врача)
Подпись и личная печать лечащего врача М.П.

Рецепт действителен в течении 5 дней, 10 дней, 1 месяца, 3 месяцев
(ненужное зачеркнуть)

.... (Заполняется специалистом аптечной организации) ....

Отпущено по рецепту:	Торговое наименование и дозировка:
Дата отпуска: «___»______20___г.	Количество:
Приготовил:	Проверил: Отпустил:

.... (линия отрыва) ....

Корешок рецептурного бланка	Способ применения:__________________
Наименование лекарственного препарата:	Продолжительность ______________дней
Дозировка:	Количество приемов в день:__________раз
	На 1 прием:________________________ед.

ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕПТУРНЫХ БЛАНКОВ, ИХ УЧЕТА И ХРАНЕНИЯ

Разработан порядок выписывания лекарств. В рецепте можно указывать торговое и международное непатентованное наименование (МНН) препарата.

Учет рецептурных бланков форм № 107-1/у, № 148-1/у-88 и № 148-1/у-04(л), изготавливаемых типографским способом, осуществляется в журналах учета, пронумерованных, прошнурованных и скрепленных подписью руководителя и печатью медицинской организации или подписью индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на медицинскую деятельность.

Учет специальных рецептурных бланков на наркотическое средство и психотропное вещество осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядке их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».

Рецептурные бланки, подлежащие учету, хранятся ответственным лицом, назначенным руководителем медицинской организации, под замком в металлическом шкафу (сейфе) или металлическом ящике. Хранение специальных рецептурных бланков на наркотическое средство и психотропное вещество и выдача указанных рецептурных бланков медицинскому работнику осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядке их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».

Основные лекарственные формы

Примеры выписывания в рецептах

Твердые лекарственные формы

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ и предназначенная для внутреннего, сублингвального, наружного или парентерального применения.

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 30 таблеток Атенолола по 50 мг для приема внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.	*Rp.*: *Tabulettae Atenololi* 0,05 *D. t. d.* N. 30 *S.* Принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.
Выписать 30 таблеток «Нолипрел» для приема внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.	*Rp.*: *Tabulettas «Noliprel»* N. 30 *D.S.* Принимать внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки).

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 50 драже Хлорпромазина по 100 мг для приема внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.	*Rp.*: *Dragee Chlorpromazini 0,1* *D. t. d.* N. 50 *S.* Принимать внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.

Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая сыпучестью.

Капсулы — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 30 г Магния окиси для приема внутрь по 1/4 чайной ложки через 1 ч после еды в виде взвеси в 1/3 стакана теплой воды.	*Rp.*: *Magnesii oxydi* 30,0 *D.S.* Принимать внутрь по 1/4 чайной ложки через 1 час после еды в виде взвеси в 1/3 стакана теплой воды.
Выписать 16 желатиновых капсул, содержащих по 500 мг Амоксициллина для приема внутрь по 1 капсуле 2 раза в день.	*Rp.*: *Amoxicillini 0,5* *D. t. d.* N. 16 *in capsulis gelatinosis* *S.* Принимать внутрь по 1 капсуле 2 раза в день.

Мягкие лекарственные формы

Мази — мягкие лекарственные формы, имеющие вязкую консистенцию и назначаемые для наружного применения.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 10 г мази, содержащей 0,5% Преднизолона для нанесения на пораженные участки кожи 2 раза в день.	*Rp.*: *Unguenti Prednisoloni* 0,5% — 10,0 *D.S.* Наносить на пораженные участки кожи 2 раза в день.

Пасты — это разновидности мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 50,0 г пасты, содержащей по 5,0 г Анестезина и Кислоты салициловой, 10 г Крахмала для нанесения на пораженные участки кожи.	*Rp.*: *Anaesthesini* Acidi salicylici aa 5,0 *Amyli 10,0* *Vaselini ad 50,0* *M. f. pasta* *D.S.* Наносить на пораженные участки кожи.

Суппозитории — дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные — *suppositoria rectalia*, вагинальные — *suppositoria vaginalia*.

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 5 суппозиториев вагинальных, содержащих по 0,5 мг эстриола для введения во влагалище по 1 суппозиторию на ночь.	*Rp.*: *Suppositorium cum Oestriolo* 0,0005 *D. t. d.* N. 5 *S.* Вводить во влагалище по 1 суппозиторию на ночь.
Выписать 5 ректальных суппозиториев «Прокто-Гливенол», для введения в прямую кишку по 1 суппозиторию на ночь.	*Rp.*: *Suppositoria «Procto-Glyvenol»* N. 5 *D.S.* Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию на ночь.

Жидкие лекарственные формы

Растворы — это жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества (твердого или жидкого) в какой-либо жидкости (растворителе).

Пример выписывания в рецепте раствора для приема внутрь:	
Выписать 200 мл 10% раствора Кальция хлорида для приема внутрь по 1 десертной ложке 3 раза в день.	*Rp.*: *Solutionis Calcii chloridi* 10% — 200 ml *D.S.* Принимать внутрь по 1 десертной ложке 3 раза в день.

Расчет доз:

10 г — 100 мл (10% р-р)

х — 10 мл (объем десертной ложки) х = 1,0 г — разовая доза

3,0 г суточная доза

Пример выписывания в рецепте раствора для наружного применения:	
Выписать 150 мл 0,01% раствора Мирамистина для полоскания рта 3 раза в день.	*Rp.*: *Solutionis Myramistini* 0,01% — 150 ml *D.S.* Полоскать полость рта 3 раза в день.

Капли по концентрации веществ и способу дозирования могут назначаться как внутрь, так и наружно (местно).

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 10 мл 0,2% раствора Галоперидола для приема внутрь по 10 капель 3 раза в день.	*Rp.*: *Solutionis Haloperidoli* 0,2% — 10 ml *D.S.* Принимать внутрь по 10 капель 3 раза в день.

Расчет доз:

В 1 мл 0,2% р-ра содержится 0,002 г галоперидола 1 мл = 20 капель

10 капель содержат 0,001 г галоперидола — разовая доза

0,003 г — суточная доза

Выписать 10 мл 0,2% раствора Пилокарпина. Закапывать по 2 капли 2 раза в день в оба глаза.	*Rp.*: *Solutionis Pilocarpini* 0,2% — 10 ml *D.S.* Закапывать по 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

Настойки — жидкая лекарственная форма, представляющая собой чаще спиртовое, прозрачное извлечение из лекарственного растительного сырья, получаемое без нагревания и удаления экстрагента.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 30 мл настойки корневища с корнями валерианы для приема внутрь по 30 капель 3 раза в день.	*Rp.*: *Tincture Valerianae* — 30 ml *D.S.* Принимать внутрь по 30 капель 3 раза в день.

Экстракты — лекарственная форма, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья, предназначенная для внутреннего или наружного применения.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 50 мл экстракта боярышника жидкого для приема внутрь по 30 капель 3 раза в день.	*Rp.*: *Extracti Crataegi flidi* — 50 ml *D.S.* Принимать внутрь по 30 капель 3 раза в день.

Настои и отвары — это водные извлечения из лекарственного сырья, отличающиеся режимом экстракции.

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 180 мл настоя травы горицвета весеннего в концентрации 1 : 30 для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.	*Rp.*: *Infusi herbae Adonidis vernalis* 6,0–180 ml *D.S.* Принимать внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.
Выписать 200 мл отвара коры дуба в соотношении 1 : 10 для полоскания горла 1/2 стакана подогретого отвара 3 раза в день.	*Rp.*: *Decocti corticis Quercus* 1 : 10 — 200 ml *D.S.* Полоскать горло 1/2 стакана подогретого отвара 3 раза в день.

Микстуры — жидкая лекарственная форма, представляющая собой смесь различных лекарственных веществ, растворенных или находящихся во взвешенном состоянии в жидкости.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 180 мл микстуры, содержащей Кофеина-бензоата натрия 1,2 г, Натрия бромида 6,0 г, для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.	*Rp.*: *Coffeini-natrii benzoatis* 1,2 *Natrii bromidi* 6,0 *Aquae purificatae ad* 180 ml *M.D. S.* Принимать внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет доз: число приемов 180 мл микстуры составляет 12 раз (1 столовая ложка = 15 мл). Следовательно, разовая доза кофеина-бензоата натрия составляет 0,1 г (1,2 : 12 приемов), а натрия бромида — 0,5 г (6,0 : 12). Суточные дозы составляют соответственно 0,3 г и 1,5 г.

Лекарственные формы для инъекций вводятся в организм при помощи иглы с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Примеры выписывания рецептов:	
Выписать 10 ампул по 1 мл 30% р-ра Линкомицина для введения в/м по 1 мл 2 раза в день.	Rp.: Solutionis Lincomycini 30% — 1 ml *D. t. d.* N. *10 in ampullis* *S.* Вводить внутримышечно по 1 мл 2 раза в день.

Расчет доз: в 1 мл 30% р-ра содержится 0,3 г линкомицина (разовая доза), 0,6 г — суточная доза.

Выписать 3 флакона инсулина, содержащих по 5 мл препарата активностью 40 ЕД в 1 мл. Назначить подкожно 12 ЕД перед завтраком, 18 ЕД перед обедом и 6 ЕД перед ужином.	*Rp.*: *Insulini 5 ml* *D. t. d.* N. 3 *S.* Вводить под кожу 12 ЕД перед завтраком, 18 ЕД перед обедом и 6 ЕД перед ужином.

Лекарственные формы для ингаляций

Аэрозоли — аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой являются воздух, газ или смесь газов, а дисперсной фазой — частицы твердых или жидких веществ.

Пример выписывания рецепта:	
Выписать 1 упаковку аэрозоля «Беродуал Н». Назначить для вдыхания по 1–2 дозы 2 раза в сутки.	Rp.: Aerosolum «Berodual H» *N. 1* *D.S.* Вдыхать по 1–2 дозы 2 раза в сутки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Появление большого количества лекарственных препаратов в начале XXI века требует подготовки учебника нового поколения.

Коллектив авторов кафедры фармакологии Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова продолжает славные традиции создания фундаментальных учебников для студентов-провизоров, заложенные такими корифеями, как проф. М. П. Николаев, А. Н. Кудрин, Р. Н. Аляутдин.

Настоящее издание является полнейшим руководством по эффективному и безопасному применению лекарственных препаратов, в котором приведены современная классификация и номенклатура лекарственных средств, молекулярные механизмы действия и подробное описание их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Впервые в учебнике по фармакологии рассматриваются вопросы квалифицированного поиска, анализа, оценки и распространения информации — основы фармацевтической информации.

Соответствует Федеральным государственным образовательным стандартам высшего образования последнего поколения и примерным программам курса по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация».